

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

*На правах рукописи*



**Бокарев Андрей Николаевич**

**МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛМАЗОПОДОБНЫХ  
НАНОЧАСТИЦ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И  
БИОМОЛЕКУЛАМИ**

**Специальность 1.3.6. – Оптика**

**Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук**

**Научный руководитель:  
д.ф.-м.н., профессор Пластун И.Л.**

**Саратов - 2023**

**Оглавление**

Введение.....	4
Глава 1. Углеродные наночастицы как объекты исследования в различных сферах современной науки.....	13
1.1 Виды углеродных наночастиц, их свойства и области применения.....	13
1.1.1 Фуллерены и нанотрубки .....	14
1.1.2 Наноалмазы.....	20
1.2 Методы исследования углеродных наноструктур.....	33
1.3 Выводы.....	45
Глава 2. Молекулярное моделирование параметров углеродных наноструктур, а также расчёт ИК спектров их комплексов с биомолекулами.....	48
2.1 Аппроксимация параметров углеродных наноструктур большого размера.....	48
2.1.1 Расчёт поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок .....	50
2.1.2 Расчёт поляризуемости фуллеренов.....	55
2.2 Низшие диамондоиды как аппроксимирующие модели модифицированных наноалмазов большого размера .....	60
2.2.1 Расчёт и анализ ИК спектров одиночных молекул алмазоподобных наночастиц .....	64
2.2.2. Расчёт и анализ ИК спектров комплексов нескольких молекул АТКК .....	69
2.2.3. Расчёт и анализ ИК спектров комплексов алмазоподобных наночастиц с биомолекулами .....	72
2.3. Выводы .....	86
Глава 3. Взаимодействие алмазоподобных наноструктур с противоопухолевыми лекарственными препаратами.....	89
3.1 Углеродные наночастицы как средство повышения эффективности противоопухолевых препаратов .....	89
3.2 Молекулярное моделирование комплексов наноалмазов с доксорубицином и митоксантроном .....	96
3.3 Моделирование взаимодействия АТКК с доксорубицином.....	98
3.4 Моделирование взаимодействия АТКК с митоксантроном .....	109

3.5 Выводы .....	119
Глава 4. Исследование влияния водного окружения на нанодиамазы и их комплексы с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами .....	121
4.1 Водные кластеры и их моделирование .....	121
4.2 Моделирование водных кластеров, содержащих нанодиамазы с различной функционализацией поверхности.....	125
4.3 Исследование влияния водного окружения на параметры водородных связей, образующихся в комплексах карбоксилированных нанодиамазов с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами.....	133
4.4 Выводы .....	139
Заключение .....	141
Список литературы .....	143

## Введение

**Актуальность темы.** В настоящее время наноалмазы являются перспективным материалом с широким спектром возможного практического применения, что вызвано их особыми оптическими, химическими и механическими свойствами [1]. Высокая степень биосовместимости [2] предоставляет возможность использования наноалмазов в различных медицинских направлениях [3,4,5]. Например, в виде сорбентов для разделения веществ в хроматографии или в виде основы для различных биосенсоров с целью повышения эффективности детектирования соединений и бактерий [1]. Помимо этого, изучается возможность использования наноалмазов в качестве флуоресцентных зондов и меток для визуализации динамики биологических систем [1,3,4]. Наноалмазы, содержащие в своей структуре оптические центры на основе азото-замещённых вакансий, способны к сильной люминесценции в дальней красной области спектра, что позволяет работать вне области собственной флуоресценции клеток [1,3,4].

Одним из наиболее активно развивающихся медицинских направлений применения наноалмазов является использование их для адресной доставки лекарственных препаратов с целью улучшения терапевтического действия [3-8]. В основе данной методики лежит использование лекарственных препаратов в комплексе с наноалмазами путём иммобилизации на их поверхность. Простота модификации поверхности наноалмазов предоставляет большие возможности для взаимодействия с различными молекулами [1]. Для создания межмолекулярных комплексов используются наноалмазы, обогащённые различными функциональными группами, которые способствуют усилению межмолекулярного взаимодействия. Наиболее часто используемым механизмом иммобилизации веществ на поверхность наноалмазов является адсорбционный метод по причине своей простоты и получения рН-зависимости десорбционного высвобождения веществ с поверхности [9]. В результате использования данного метода образуются супрамолекулярные комплексы, в которых активное вещество

удерживается на поверхности наноалмаза за счет различных нековалентных взаимодействий, например, в результате образования межмолекулярных водородных связей [10].

К настоящему моменту проведено множество экспериментальных исследований применения наноалмазов для доставки различных противоопухолевых препаратов [3-8], в результате которых установлено существенное повышение терапевтической эффективности лечения опухолей. Например, интерес для изучения и анализа их взаимодействия с наноалмазами представляют антибиотики доксорубин и митоксантрон, широко применяемые для лечения онкологических заболеваний. Данные препараты токсичны, поэтому при лечении приходится ограничивать вводимую дозу, поскольку лечение может вызвать серьезные побочные эффекты. Проведённые экспериментальные исследования комплексов наноалмаз-доксорубин [11] и наноалмаз-митоксантрон [12] показали повышение терапевтической эффективности противоопухолевых препаратов. В данных исследованиях, как и во многих других экспериментальных работах (см., например, обзоры [3-8]), механизм комплексообразования был основан на прикреплении молекул лекарственного вещества на поверхность карбоксилированных наноалмазов в результате адсорбции в растворах при определённом уровне pH. Для подтверждения образования молекулярных комплексов, т.е. для детектирования прикреплённого лекарственного вещества на поверхность наноалмазов, авторами работ [11,12] были получены экспериментальные ИК спектры порошков наноалмазов, лекарственных препаратов, а также их двухкомпонентных смесей. На основе присутствия на полученных ИК спектрах двухкомпонентных смесей характеристических пиков, относящихся к колебаниям связей каждой из компонент смеси, авторами был сделан вывод об успешности комплексообразования. Однако, как в работах [11,12], так и в других опубликованных экспериментальных работах по исследованию комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами, подробно не анализируются спектральные проявления, сопровождающие процесс комплексообразования. К

таким проявлениям обычно относят сдвиги колебательных частот и те или иные изменения интенсивности полос поглощения [13]. Сдвиги частот валентных колебаний ковалентных связей на ИК спектре комплекса по сравнению с ИК спектрами отдельных компонент, входящих в комплекс, могут свидетельствовать об образовании водородной связи. При этом сама величина частотного сдвига связана с энергией образовавшейся водородной связи через различные корреляционные соотношения [13,15]. Определение параметров образующихся межмолекулярных водородных связей на основе анализа спектральных проявлений могло бы более подробно прояснить процесс образования комплекса и его устойчивость.

В настоящее время помимо экспериментальных методов исследования активно применяются и различные программные комплексы, позволяющие произвести квантово-механические расчёты равновесных геометрических конфигураций и колебательных спектров отдельных молекул и молекулярных комплексов. Подробных теоретических исследований спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия наноалмазов с лекарственными препаратами с последующим определением параметров образующихся водородных связей ранее не проводилось. Таким образом, подобные теоретические исследования могли бы прояснить механизм образования комплексов наноалмазов с лекарственными препаратами для возможности реализации адресной доставки, что является весьма актуальным и составляет содержание представленной работы.

**Целью диссертационной работы** является исследование спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с противоопухолевыми препаратами на примере антибиотиков доксорубицина и митоксантрона и с азотистыми основаниями ДНК на основе моделирования ИК спектров методами теории функционала плотности с последующим определением параметров образующихся водородных связей для оценки степени устойчивости молекулярных комплексов.

Для достижения этой цели требуется выполнить следующие **основные задачи**:

1) выработка нового подхода к построению начальных молекулярных моделей комплексов наноалмазов с различными веществами, основанного на использовании в качестве модельного объекта более мелких алмазоподобных структур на основе адамантана с целью существенного уменьшения времени расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров;

2) построение начальных молекулярных моделей и определение равновесных геометрических конфигураций алмазоподобных наночастиц и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК, а также с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном, в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

3) моделирование ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

4) моделирование ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и в водном окружении с использованием методов теории функционала плотности;

5) сравнительный анализ рассчитанных и экспериментально зарегистрированных ИК спектров алмазоподобных наночастиц и их комплексов с противоопухолевыми препаратами;

6) определение качества и свойств супрамолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми препаратами доксорубицином и митоксантроном на основе анализа параметров образующихся межмолекулярных водородных связей в кристаллической фазе и в водном окружении.

**Научная новизна результатов диссертации** состоит как в обнаружении спектральных проявлений комплексообразования на основе водородного связывания в двухкомпонентных смесях и молекулярных системах, так и в использовании новых объектов для модельных представлений и

аппроксимационных приёмов, позволяющих реализовать компьютерное моделирование соединений:

1. Для определения равновесных геометрических конфигураций и расчёта ИК спектров наноалмазов и их комплексов с противоопухолевыми лекарственными препаратами и биомолекулами предложен новый подход, основанный на использовании в качестве модели карбоксилированного наноалмаза молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты.

2. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с биомолекулами на примере азотистых оснований ДНК в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа ИК спектров определены параметры образующихся водородных связей. Проведена сравнительная оценка силы межмолекулярного взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с различными азотистыми основаниями ДНК.

3. Методами теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении. На основе анализа параметров образующихся межмолекулярных водородных связей установлено, что между рассмотренными препаратами и карбоксилированными наноалмазами происходит достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие.

4. На основе сравнительного анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия в кристаллической фазе и водном окружении установлено влияние водного окружения на параметры водородных связей в молекулярных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном.

5. С использованием методов теории функционала плотности впервые определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами в водном окружении. На основе анализа спектральных проявлений взаимодействия молекул воды с поверхностными функциональными группами установлены параметры образующихся в водном растворе водородных связей в зависимости от типа функционализации поверхности.

**Методология и методы исследования.** Решение задач, поставленных в диссертационной работе, проводилось на основе численного молекулярного моделирования методами теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP с базисным набором 6-31G(d), и сравнения ИК спектров, рассчитанных и полученных экспериментально.

Для проведения молекулярного моделирования использовался программный комплекс Gaussian 09. Все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов создавались с использованием программ Avogadro и GaussView.

**Практическая значимость:**

1. Выявленное в ходе диссертационного исследования влияние водородного связывания на ИК спектры двухкомпонентных смесей функционализированных наноалмазов с биомолекулами и лекарственными препаратами в кристаллической фазе и водном окружении позволит более точно интерпретировать экспериментальные ИК спектры данных молекулярных комплексов.

2. Полученные в диссертации результаты дают теоретическое обоснование механизмов образования комплексов карбоксилированных наноалмазов с противоопухолевыми лекарственными препаратами, используемых для адресной доставки и способствующих повышению терапевтической эффективности.

3. Механизмы супрамолекулярного взаимодействия между азотистыми основаниями ДНК и углеродными наноструктурами, обнаруженные в ходе диссертационного исследования, могут служить основой для численного моделирования процессов секвенирования ДНК.

4. Предложенные и апробированные в диссертации новые подходы к построению начальных молекулярных моделей комплексов функционализированных наноалмазов с различными веществами могут быть успешно применены при моделировании равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров других алмазоподобных соединений.

**Степень достоверности полученных результатов** обеспечивается использованием ранее апробированных во множестве исследований методов молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности, реализованных в широко применяемом программном комплексе Gaussian. Совпадение расчетных и экспериментальных данных для рассматриваемых в диссертации молекулярных комплексов подтверждает достоверность методов исследования.

**На защиту выносятся следующие положения и выводы:**

1. В основе механизма образования комплексов карбоксилированных наноалмазов в процессе адсорбции на их поверхность антибиотиков доксорубицина и митоксантрона лежит возникновение многочисленных межмолекулярных водородных связей.

2. Установленные в результате анализа рассчитанных ИК спектров величины частотных сдвигов позволяют представить динамику взаимодействия карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК в виде последовательности по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин.

3. Выявленные в результате анализа рассчитанных ИК спектров величины частотных сдвигов позволяют сделать вывод, что при взаимодействии молекул воды и функционализированных наноалмазов наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH<sub>2</sub>) групп. Таким образом, в водных растворах тип поверхностных функциональных групп детонационных наноалмазов влияет на количество и параметры образующихся водородных связей.

4. Удовлетворительные результаты моделирования ИК спектров карбоксилированных наноалмазов и их комплексов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми препаратами доксорубицином и митоксантроном могут быть получены на основе подхода с использованием молекулы 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты в качестве объекта, моделирующего крупномасштабные молекулы карбоксилированного наноалмаза.

**Апробация работы.** Результаты работы докладывались и обсуждались на: 8th International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers – CAOL (Sozopol, Bulgaria, 2019), международных симпозиумах и международных молодежных научных школах Saratov Fall Meeting (Саратов, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), International conference Advanced Carbon Nanostructures (Saint Petersburg, 2017, 2019), международном XXV съезде по спектроскопии и молодёжной научной школе по оптике и спектроскопии (Троицк, 2016), международном XVIII симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Ярославль, 2016), 16th International Conference “Laser Optics 2014” (Saint Petersburg, 2014), международных научных конференциях «Математические методы в технике и технологиях - ММТТ» (Тамбов, 2014; Саратов, 2015, 2016), 6th International "Nanoparticles, Nanostructured Coatings and Microcontainers: Technology, Properties, Applications" workshop (Saratov, 2015), международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы электронного приборостроения (АПЭП)» (Саратов, 2014), всероссийской молодежной школе-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2018), всероссийских молодежных научно-инновационных школах «Математика и математическое моделирование» (Саров, 2016, 2017, 2018, 2019), всероссийских научных школах-семинарах «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами» (Саратов, 2017, 2018), всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2016), всероссийском семинаре памяти профессора Ю.П.

Волкова (Саратов, 2015), всероссийской научной конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2014).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 32 печатных работы (из них 1 монография, 11 статей в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus), а также получены 2 авторских свидетельства Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Личный вклад автора.** Все начальные молекулярные модели рассматриваемых в работе комплексов создавались лично автором. Все процедуры численного молекулярного моделирования, предварительная обработка и визуализация результатов расчётов проводились лично автором. В рамках диссертационного исследования автором были разработаны вспомогательные программы для визуализации и анализа результатов численного моделирования.

Постановка задач и анализ полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы.

## Глава 1. Углеродные наночастицы как объекты исследования в различных сферах современной науки

### 1.1 Виды углеродных наночастиц, их свойства и области применения

В настоящее время объектами большого количества исследований являются углеродные наночастицы различных типов, что обусловлено уникальностью их оптических, физико-химических и механических свойств, которые предоставляют возможность для повышения эффективности функционирования ранее созданных средств и механизмов, а также для разработки принципиально новых устройств, комплексов и материалов в различных сферах науки.

К настоящему моменту теоретически описано и синтезировано огромное разнообразие наночастиц углерода, каждая из которых отличается собственной атомной структурой, размером и широким спектром свойств и сфер применения.

Существуют различные подходы к классификации углеродных наноструктур. Наиболее удобной и информативной является классификация на основе электронной конфигурации молекул. Атомы углерода способны образовывать химические связи с разной гибридизацией атомных орбиталей (рисунок 1.1) и различной пространственной локализацией электронных облаков, определяющих топологию углеродной наноструктуры [1].

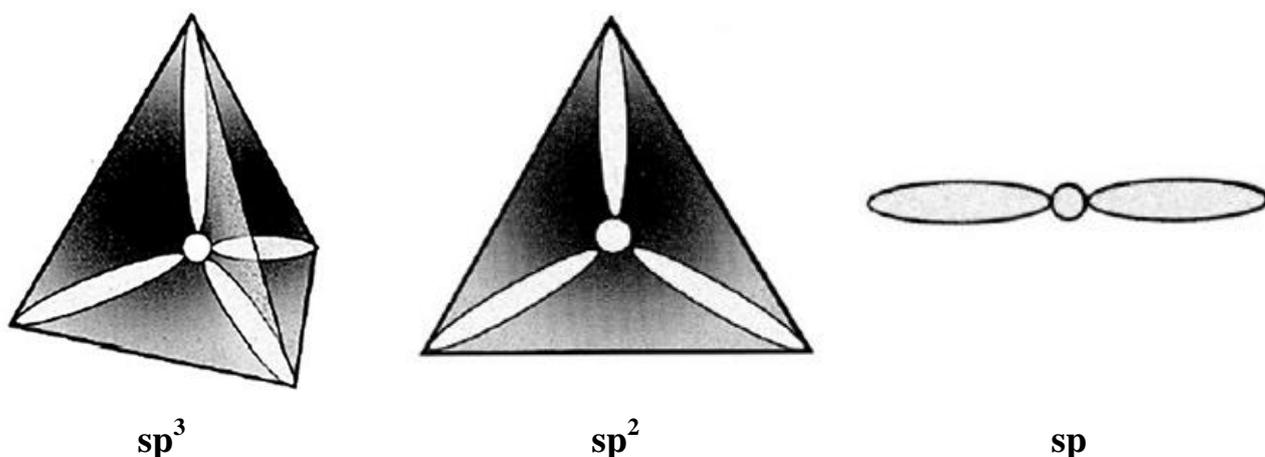


Рисунок 1.1. Схематические изображения тетраэдрической ( $sp^3$ ), плоской треугольной ( $sp^2$ ) и линейной ( $sp$ ) гибридных орбиталей [1]

На основе этого можно выделить три группы углеродных наночастиц, прототипами которых являются «классические» аллотропы углерода с различными видами гибридизации:  $sp^3$  (алмаз),  $sp^2$  (графит) и  $sp$  (карбин) [1,16, 17]. Все остальные углеродные наноструктуры образуют группу смешанных наноаллотропов углерода с промежуточным типом атомной гибридизации  $sp^n$  [1]. Например, для различных видов фуллеренов и нанотрубок с частично изогнутой поверхностью параметр  $n$  может принимать значения в диапазоне от 2 до 3 [1]. Так, для наиболее известного фуллерена  $C_{60}$  параметр  $n$  имеет значение 2,28 [18]. Стоит также отметить, что существуют наночастицы, представляющие собой комбинации разных типов наноструктур. В качестве примера можно привести углеродные наночастицы (стручки), структура которых состоит из нанотрубок, содержащих внутри себя фуллерены [1].

### 1.1.1 Фуллерены и нанотрубки

Фуллерены и нанотрубки являются полыми углеродными наноструктурами, в составе которых атомы углерода имеют собственные графитовые координационные числа ( $KЧ=3$ ) и электронные конфигурации, близкие к  $sp^2$  [16].

Фуллерены представляют собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные углеродными пентагонами и гексагонами [16-18]. Впервые фуллерен был получен в 1985 году Гарольдом Крото и Ричардом Смолли [18,19] при анализе паров графита, образовавшихся при лазерном облучении графитовых образцов. В результате структурного анализа выяснилось, что обнаруженная частица имеет форму футбольного мяча и состоит из 60 атомов углерода [18,19]. Впоследствии полученное соединение стали называть фуллереном в честь американского архитектора Ричарда Бакминстера Фуллера, получившего в 1954 г. патент на строительные конструкции в виде многогранных сфероидов [18-20].

Молекула  $C_{60}$  (рисунок 1.2а) имеет форму усеченного икосаэдра симметрии  $I_h$ , представляющего собой комбинацию 20 гексагонов и 12 пентагонов из атомов углерода [18-20].

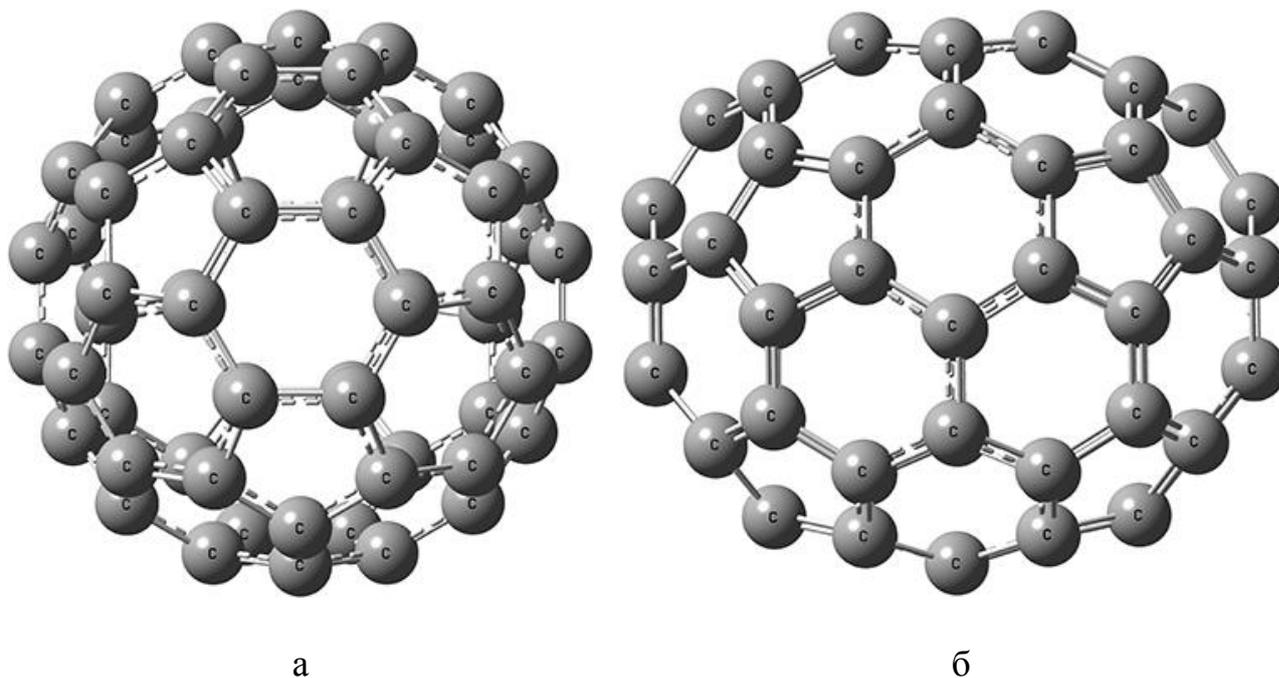


Рисунок 1.2. Структура молекул фуллеренов  $C_{60}$  (а) и  $C_{70}$  (б)

Всё множество фуллеренов принято делить на два семейства (по отношению к наиболее стабильному фуллерену  $C_{60}$ ) – низших, имеющих менее 60 атомов в своей структуре, и высших с большим числом атомов в структуре фуллеренов [16]. Наименьшим синтезированным фуллереном является  $C_{20}$ , структура которого состоит из 20 атомов углерода. Стоит отметить, что некоторые фуллерены могут также иметь эллипсоидальную форму (рисунок 1.2б), при этом для высших фуллеренов возможно наличие изомеров с разной симметрией.

Существуют три основных направления исследований практического применения фуллеренов [1].

Первое направление связано с исследованием сферы использования новых химических соединений, полученных в результате перспективных разработок в органической и неорганической химии фуллеренов. Например, были получены фуллериды щелочных металлов с высокотемпературной сверхпроводимостью, а среди производных фуллеренов найдены материалы с нелинейными оптическими свойствами [21].

Второе направление посвящено биомедицинскому применению фуллеренов и их производных. На текущий момент проведено множество исследований токсичности фуллеренов (см., например, обзоры [2, 22]). Например, авторами работы [23] была проанализирована цитотоксичность гидроксированных фуллеренов в клетках сосудов при различных концентрациях, и было обнаружено дозозависимое снижение жизнеспособности клеток. Кроме того, сообщалось, что фуллерены влияют на рост клеток, потенциально вызывая сердечно-сосудистые заболевания после длительного периода воздействия [23]. Авторы работы [24] при исследовании на крысах установили, что только высокая доза фуллеренов вызвала окислительное повреждение лёгких у животных. При этом в работе [25] сообщается, что фуллерены  $C_{60}$  без примесей являются нетоксичными, а надмолекулярная система «фуллерен-вода» обладает широким спектром положительных биологических активностей. Таким образом, токсичность фуллеренов зависит от различных факторов, таких как размер и функционализация поверхности частиц, проницаемость клеток, концентрация и длительность воздействия [2] и требует дальнейших исследований на различных клеточных линиях и животных моделях. Однако имеющиеся результаты исследований биосовместимости позволяют рассматривать возможность использования фуллеренов и их производных для доставки противоопухолевых и других лекарственных средств (см. обзоры [4,6]), например, доцетаксела [26], доксорубицина [27,28] и митоксантрона [29], существенно повышая их терапевтическую эффективность. В рамках биомедицинского направления стоит также отметить работу [30], в которой исследуется возможность использования фуллеренов в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было также установлено, что некоторые растворимые производные фуллеренов являются ингибиторами ВИЧ [21].

Третье направление применения фуллеренов охватывает разработку различных моделей органических солнечных батарей, в которых в качестве акцептора выступает фуллерен  $C_{60}$  или его органические производные [21].

Углеродные нанотрубки, открытые Сумио Иидзимой в 1991 году [31], представляют собой протяжённые цилиндрические структуры диаметром от одного до нескольких десятков нанометров и длиной до нескольких сантиметров, состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей (в зависимости от количества плоскостей различают однослойные и многослойные нанотрубки) [32].

Однослойные углеродные нанотрубки – это подвид углеродных нановолокон со структурой, образованной сворачиванием графена в цилиндр с соединением его сторон без шва таким образом, что образуется свёрнутая в цилиндр графитовая плоскость, выложенная правильными шестиугольниками, в вершинах которых расположены атомы углерода. Сворачивание графена в цилиндр без шва возможно только конечным числом способов, отличающихся направлением двумерного вектора, который соединяет две эквивалентные точки на графене, совпадающие при его сворачивании в цилиндр. Этот вектор называется вектором хиральности однослойной углеродной нанотрубки [32]. Результат свёртки зависит от угла ориентации графитовой плоскости относительно оси нанотрубки, который задаёт хиральность нанотрубки, определяющую её электрические характеристики.

Хиральность нанотрубок представляется набором символов  $(n, m)$ , определяющих число единичных векторов в двух направлениях кристаллической решётки графита. Два полученных вектора задают вектор хиральности  $C$  (рисунок 1.3), который определяет направление сворачивания графитовой плоскости [16]:

$$\vec{C} = n\vec{a}_1 + m\vec{a}_2 \quad (1.1)$$

Например, для формирования нанотрубки с индексом хиральности  $(3,3)$  необходимо свернуть ограниченную пунктирными линиями графитовую плоскость в направлении вектора  $C$  (рисунок 1.3).

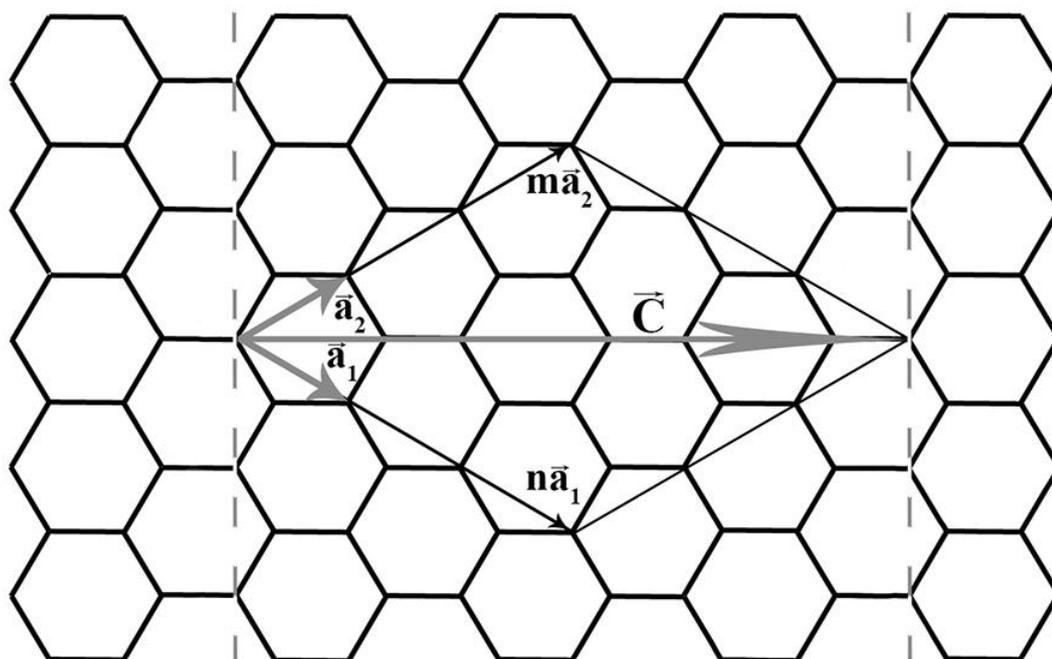


Рисунок 1.3. Графитовая плоскость с обозначенными геометрическими параметрами, необходимыми для описания нанотрубки

Известны различные типы нанотрубок в зависимости от их хиральности. Существует два вида нехиральных нанотрубок: с индексом хиральности  $(n,0)$ , называемые нанотрубками типа «зигзаг» или зигзагообразными (рисунок 1.4а), и с индексом хиральности  $(n,n)$  – нанотрубки типа «кресло» (рисунок 1.4б), все остальные называются хиральными или спиралевидными нанотрубками (рисунок 1.4в) [16].

Индексы хиральности однослойной нанотрубки  $(n,m)$  однозначным образом определяют ее диаметр [32]:

$$d = \frac{d_0 \sqrt{3(n^2 + m^2 - mn)}}{\pi}, \quad (1.2)$$

где  $d_0 = 0.142$  нм – расстояние между соседними атомами углерода в графеновой плоскости.

Благодаря различиям в структуре однослойных углеродных нанотрубок они приобретают совершенно различные электрические свойства, определяемые их диаметром и хиральностью [1]. В зависимости от индексов хиральности однослойная нанотрубка может обладать металлической проводимостью, либо

представлять собой полупроводник с узкой или умеренной шириной запрещённой зоны [32].

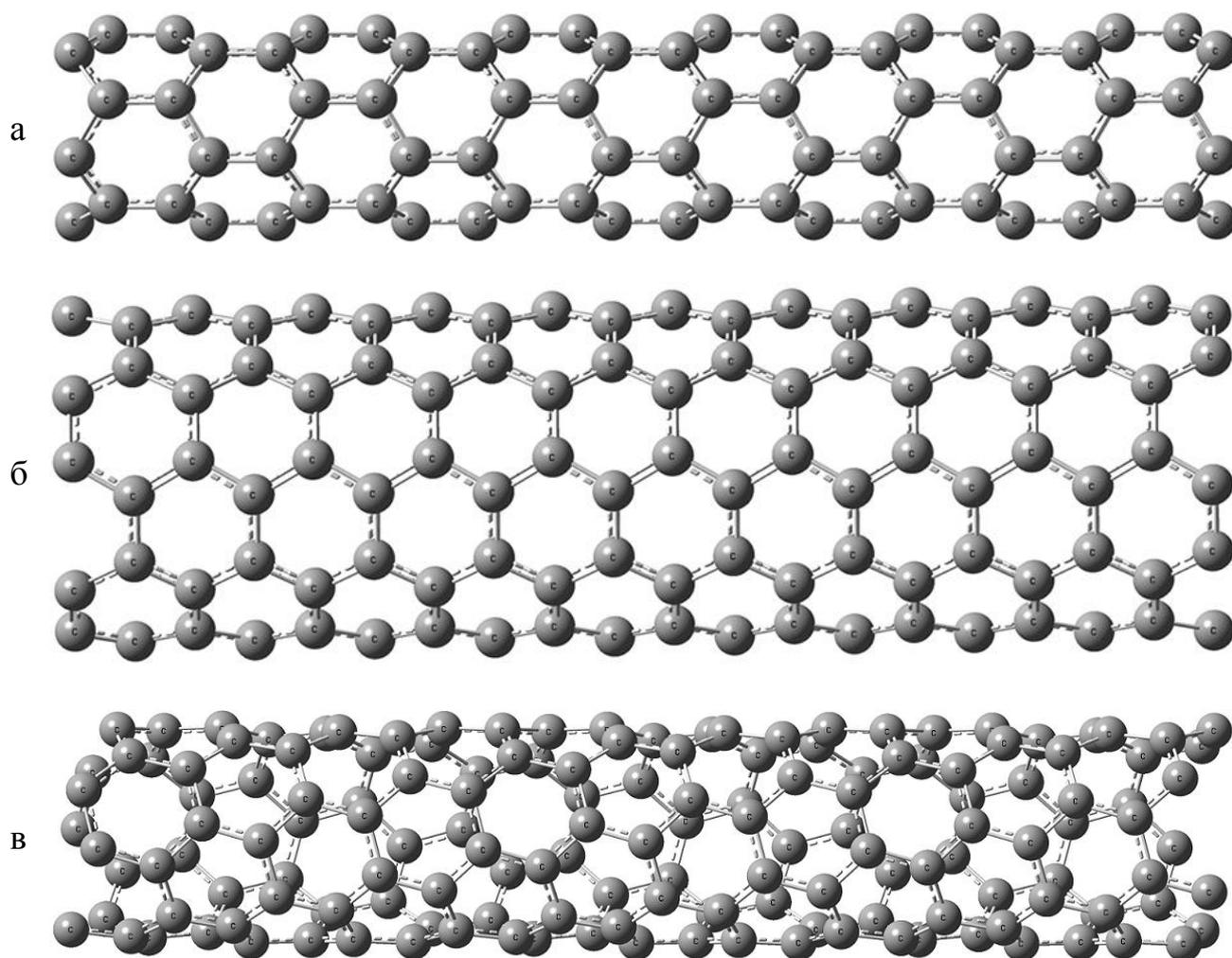


Рисунок 1.4. Примеры структур нанотрубок типа «зигзаг» (а), «кресло» (б), хиральных нанотрубок (в)

Малые размеры, возможность получения необходимой электропроводности при синтезе, высокая химическая стабильность и способности присоединять к себе разнообразные химические радикалы делают нанотрубки очень привлекательным материалом для применения в технике, электронике и нанoeлектронике, нейрокомпьютерных и других технологических разработках (см., например, [33]).

Результаты исследований биосовместимости нанотрубок [34,35] позволяют говорить о биомедицинском направлении применения нанотрубок, но при этом в

результате многочисленных экспериментов на различных клеточных линиях и животных имеются данные и о возможной токсичности нанотрубок в зависимости от их длины, конкретной структуры, концентрации и степени агрегации [2,36,37]. Например, авторами работы [38] было проведено сравнительное исследование цитотоксичности однослойных и многослойных нанотрубок, а также фуллерена  $C_{60}$  по влиянию на альвеолярные макрофаги морских свинок, в результате которого был получен порядок проявления токсичности: однослойные нанотрубки > многослойные нанотрубки > фуллерен  $C_{60}$ . В исследовании [39] при экспериментах на крысах было установлено, что однократное вдыхание многослойных углеродных нанотрубок с течением времени вызывает воспаление, фиброз и гранулёму в лёгких у животных.

Множество работ посвящено исследованию биомедицинского применения нанотрубок. Как и фуллерены, модифицированные однослойные и многослойные нанотрубки могут использоваться для доставки лекарственных средств с целью повышения терапевтической эффективности лечения опухолевых заболеваний (см. обзоры [4,6]), например доксорубицина [40,41], паклитаксела [42], даунорубицина [43], митоксантрона [44], доцетаксела [45] и салиномицина [46]. Помимо этого, исследуется возможность применения наносистем на основе углеродных нанотрубок для лечения разных видов рака с использованием гипертермии, фотодинамической терапии и методов акустических волн [6].

### 1.1.2 Наноалмазы

Альтернативу полым углеродным наноформам составляют разнообразные монолитные наноструктуры, известные под общим условным названием «наноалмазы» (НА) [1,16]. Атомы углерода в составе наноалмазов имеют свойственные кристаллическому алмазу координационные числа ( $KЧ=4$ ) и электронные конфигурации, близкие к  $sp^3$ . Наиболее изученными представителями данного семейства являются НА минерального, космического и искусственного происхождения [16].

К НА минерального происхождения относятся наименьшие алмазоподобные углеводородные структуры размером до 2 нм, называемые диамондоидами (полимантанами) [16,47]. Первый диамондоид, получивший название «адамантан», был обнаружен С. Ландой и В. Махачеком в начале 30-х годов прошлого века при перегонке нефти [48]. Впоследствии из нефти были выделены и другие диамондоиды, а затем были разработаны и способы их синтеза [16,49].

Диамондоиды представляют собой каркасы из нескольких десятков атомов углерода, замкнутых на концах атомами водорода (рисунок 1.5), которые на основе физических размеров разделяют на высшие (размером до 2 нм) и низшие (менее 1 нм) [16].

Углеводороды адамантан, диамантан, триамантан, тетрамантан и т.д. составляют гомологический ряд низших диамондоидов, имеющих общую молекулярную формулу  $C_{4n+6}H_{4n+12}$  [16,49]. Каждый последующий член ряда отличается от предыдущего наличием дополнительной группы  $C_4H_4$ .

Адамантан ( $C_{10}H_{16}$ ) является простейшим диамондоидом (рисунок 1.5а). Углеродная решётка данного соединения является базовым «строительным» элементом для алмазоподобных соединений большего размера [49]. Например, структура диамантана ( $C_{14}H_{20}$ ) является соединением двух тетраэдрических ячеек адамантана (рисунок 1.5б) [49].

Стоит отметить, что в зависимости от пространственного расположения адамантановых ячеек высшие полимантаны могут иметь несколько изомеров и неизомерных эквивалентов [50]. Например, существует три возможных варианта тетрамантана – анти-тетрамантан, изо-тетрамантан и гош-тетрамантан [49], каждый из которых является изомерным (рисунок 1.5в,г). При этом количество диамондоидных изомеров в гомологическом ряду после тетрамантана заметно возрастает [50]. Такие изомеры могут иметь форму пирамид, дисков, столбиков, геликоидов и т.д. [16].

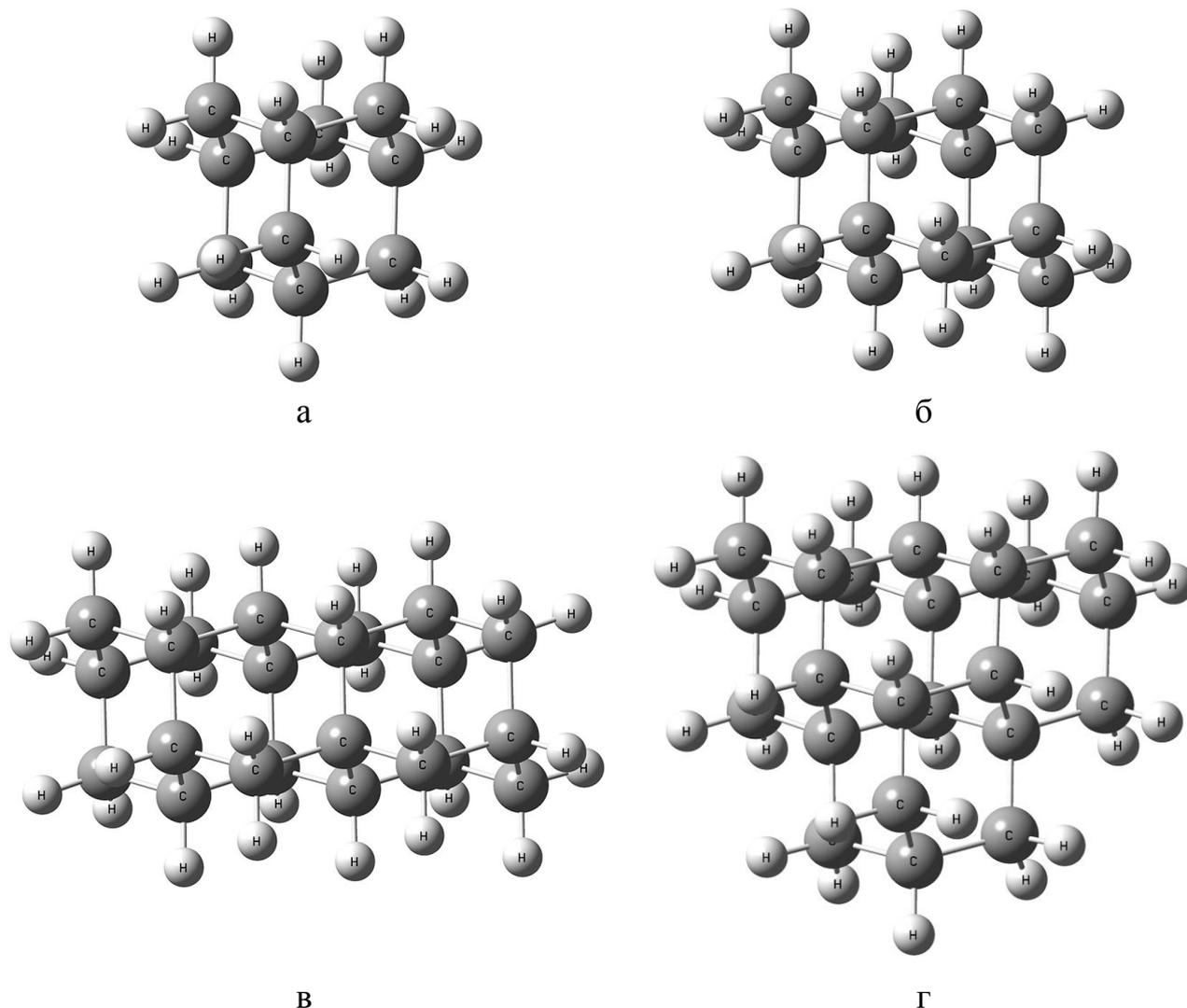


Рисунок 1.5. Структура молекул адамантана  $C_{10}H_{16}$ (а) и диамантана  $C_{14}H_{20}$  (б), изомеров тетрамантана  $C_{22}H_{28}$  – анти-тетрамантана (в) и изо-тетрамантана (г)

Благодаря исключительному расположению атомов в структуре диамондоиды характеризуются уникальными физическими и химическими свойствами. В частности, данные соединения обладают высокой прочностью, являются химически и термически стабильными, имеют высокую температуру плавления по сравнению с другими углеводородами [50].

Высокая химическая стабильность диамондоидов позволяет применять их при исследованиях сжижения угля в экстремальных условиях, а также для геохимического анализа нефти [51]. Адамантан хорошо зарекомендовал себя как строительный блок для многих фармакологически активных соединений (например, в лекарствах против болезней Паркинсона и Альцгеймера) [51].

Группу НА космического происхождения составляют т.н. метеоритные НА (МНА), представляющие собой частицы межзвёздной пыли и позволяющие изучать особенности ядерных и физико-химических процессов за пределами Солнечной системы [16]. Важной особенностью МНА является присутствие в их составе атомов инертных газов с аномальным изотопным составом [16].

К группе искусственных НА относятся алмазные частицы размером до 100 нм, полученные с помощью различных методов синтеза [52]. Впервые искусственные НА были синтезированы К.В. Волковым, В.В. Даниленко и В.И. Елиным в 1963 г. путём детонации мощных смесей взрывчатых веществ в замкнутом объеме [53]. Такие частицы получили название «ультрадисперсные алмазы» (УДА) [53]. К настоящему моменту на основании результатов многолетних исследований сформулированы оптимальные условия детонационного синтеза для достижения высокой производительности [54,55]. Помимо высокой производительности метод детонационного синтеза отличается также относительной простотой и дешевизной [54].

После того как в научный обиход широко вошла приставка «нано», УДА стали называться детонационными наноалмазами (ДНА) [1]. Стоит также заметить, что во всех исследованиях аббревиатура ДНА относится только к наноалмазам, полученным детонационным синтезом, при этом для обозначения алмазных наночастиц безотносительно к методу синтеза используется слово «наноалмазы» (НА) [1].

Помимо детонационного синтеза были открыты и описаны другие методы синтеза искусственных НА [52]: путём измельчения порошков микронных размеров, полученных статическим синтезом при высоком давлении и высокой температуре (ВДВТ) [56], импульсная лазерная абляция [57], ультразвуковая кавитация [58], химическое осаждение из углеродосодержащих паров или газов (CVD) [59,60], автоклавный синтез из сверхкритических флюидов [61], хлорирование карбидов [62], ионное облучение графита [63], электронное облучение углеродных луковичных наноструктур [64].

На текущий момент только два метода синтеза являются коммерчески доступными и могут быть рассмотрены для конкретного применения [9] – метод детонационного синтеза, которым промышленно получают несколько тонн ДНА в год, а также метод измельчения порошков микронных размеров, полученных статическим ВДВТ-синтезом. В результате данных методов синтеза образуются два вида частиц НА, имеющих различную структуру и разные сферы применения. Основными различиями между ДНА и ВДВТ-НА, которые влияют на их применение, являются размеры первичных частиц, а также содержание азотных примесей в кристаллических решётках частиц [9].

Первичные частицы ДНА, имеющие узкое распределение по размерам (от 2 до 10 нм), характеризуются химической стойкостью и инертностью алмазного ядра, а также активностью периферической оболочки [54,65]. На рисунке 1.6 приведена микрофотография типичной частицы ДНА [54].

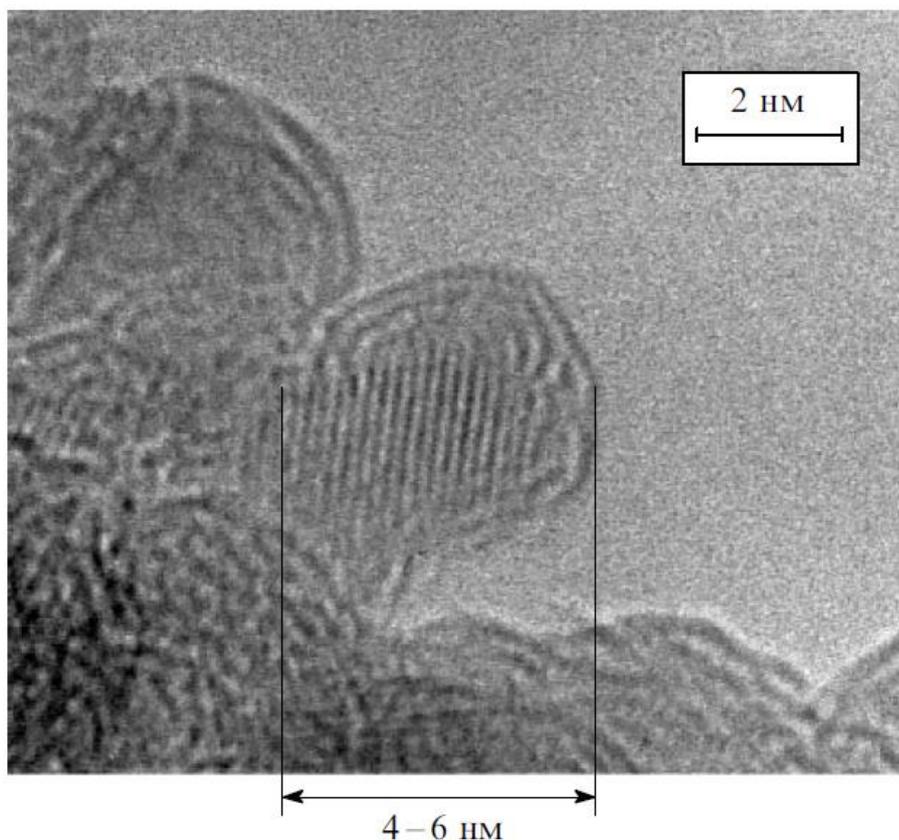


Рисунок 1.6. Микрофотография индивидуальной частицы ДНА [54]

Форма частиц ДНА определяется условиями синтеза, при охлаждении продуктов детонации парами воды она приближается к сферической, а при сухом синтезе получаются близкие к идеальным по структуре огранённые нанокристаллы алмаза различной морфологии [65,66]. Примеры моделей ДНА различных форм и размеров без примесей и функциональных групп на поверхности приведены на рисунке 1.7.

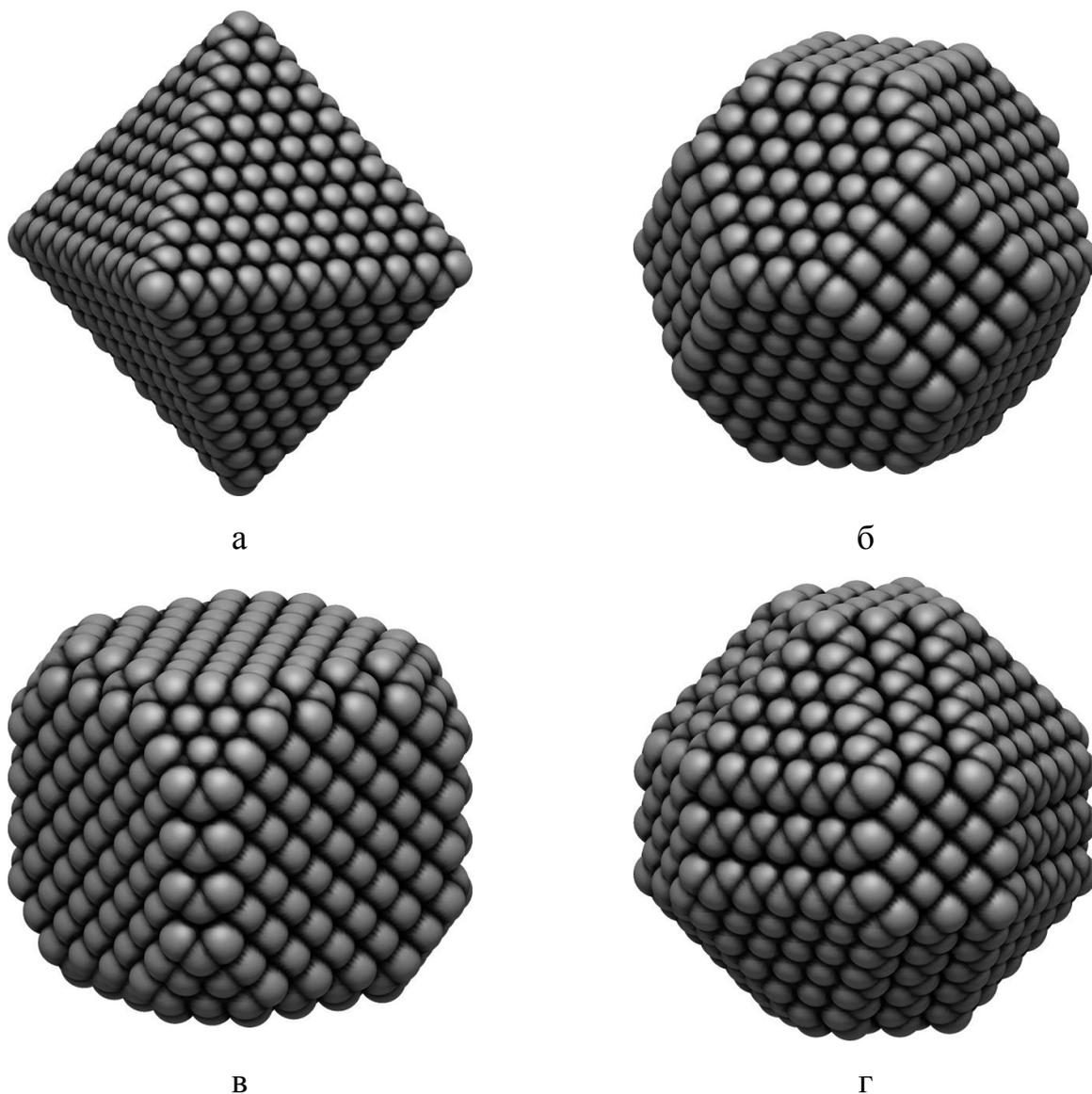


Рисунок 1.7. Примеры моделей ДНА различной формы без примесей: октаэдрической (а), усечённой октаэдрической (б), усечённой кубической (в), ромбокубооктаэдрической (г)

Наименьший средний размер кристаллических частиц ВДВТ-НА составляет около 10–20 нм, при этом они характеризуются крайне неправильной формой с острыми краями, вид которой зависит от условий процедуры измельчения и исходного сырья [9]. ПЭМ-изображение частиц ВДВТ-НА, полученных с помощью шарикового измельчения порошка микронного размера, представлено на рисунке 1.8 [9]. Частицы ВДВТ-НА обычно имеют острые края и на ПЭМ-изображениях выглядят как осколки стекла.

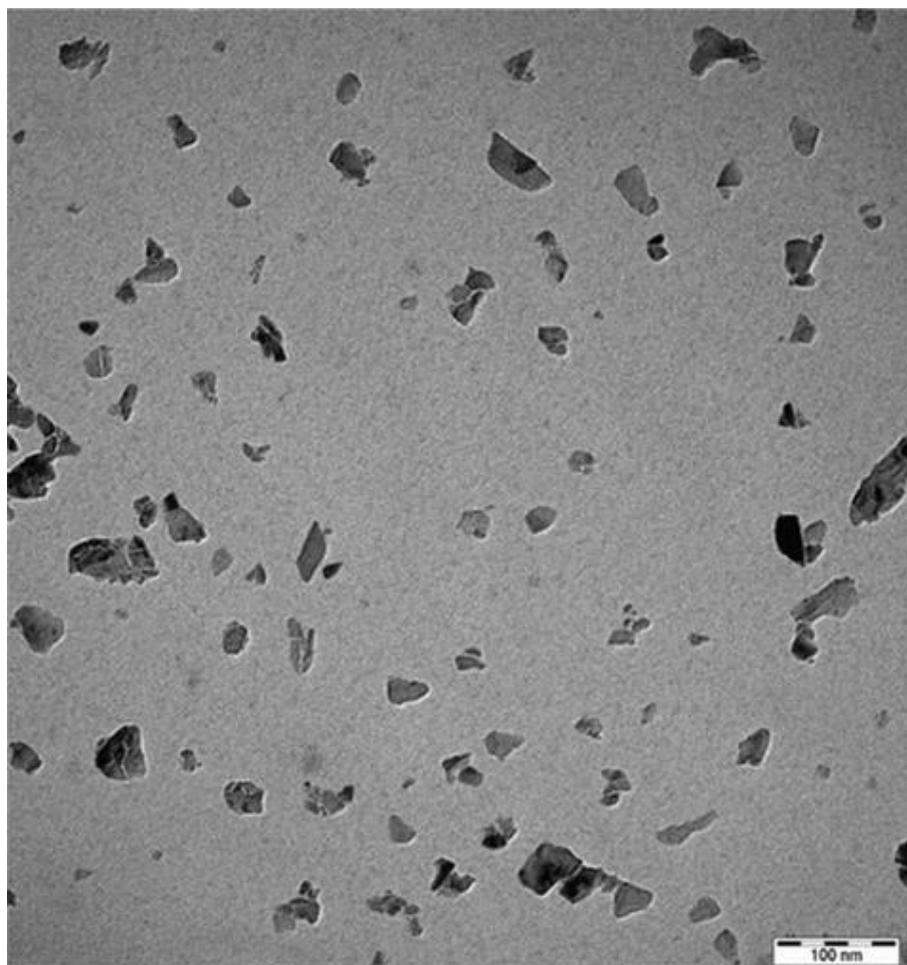


Рисунок 1.8. ПЭМ-изображение частиц ВДВТ-НА [9]

Рассмотрим структуру ДНА, в которой принято выделять три слоя [54,65]:

- ядро, в котором атомы углерода находятся в узлах кристаллической решётки алмаза (в состоянии  $sp^3$ -гибридизации) [65];

- переходную углеродную оболочку с фрагментами деформированной алмазной структуры, толщина которой зависит от условий синтеза, очистки, дальнейшей обработки и составляет обычно от 1 до 4 углеродных слоёв [65];

- поверхностный слой, в котором кроме атомов углерода и водорода находятся гетероатомы (N, O) [54], образующие ряд функциональных групп (рисунок 1.9).

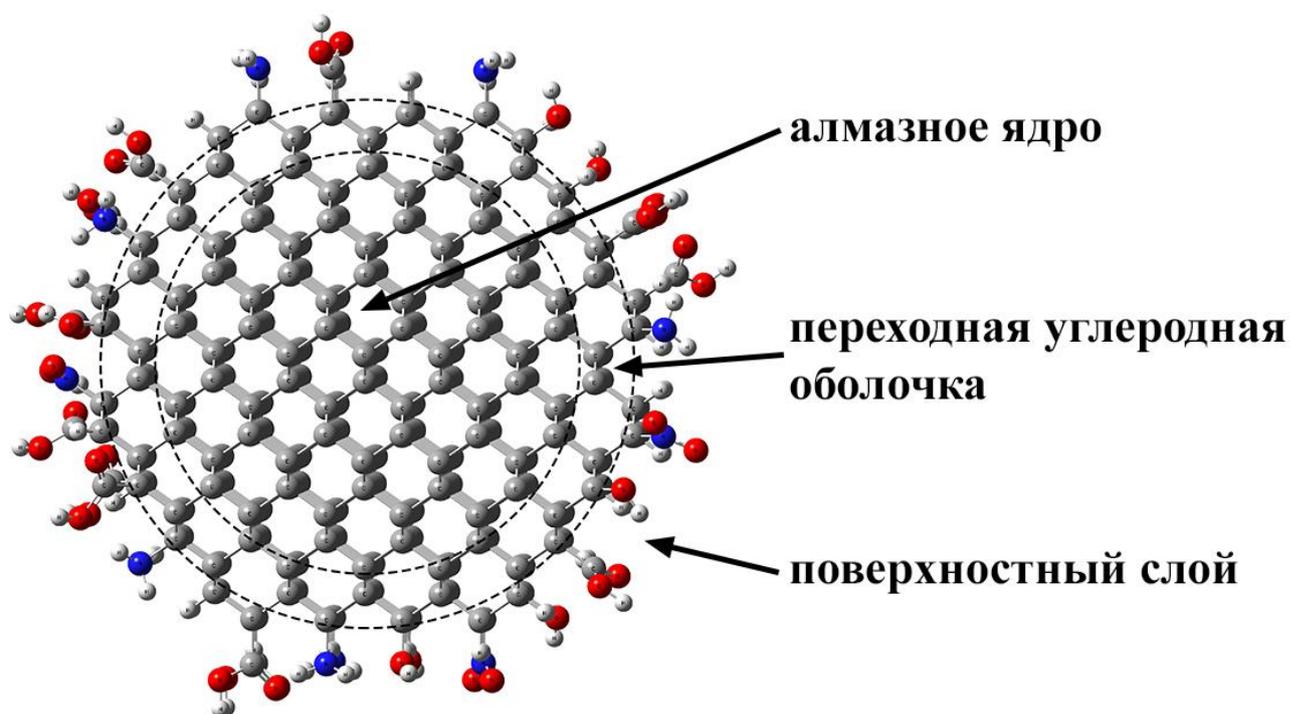


Рисунок 1.9. Трёхслойная структура ДНА

Частицы ДНА имеют химически инертное ядро и большую удельную поверхность, поэтому состояние поверхностного слоя, т.е. конкретный состав функциональных групп, существенно влияет на формирование их физико-химических и химических свойств [54,65,69]. Стоит также отметить, что состав функциональных групп на поверхности ДНА зависит от используемой технологии синтеза и отличается у разных производителей [67,68,69]. По этой причине для возможности проведения корректных исследований и последующего эффективного практического применения поверхность ДНА подвергается унифицированию путём проведения процедур очистки и химического модифицирования, что позволяет изменять свойства ДНА в требуемом направлении [65,69].

Наиболее используемыми для модифицирования поверхности НА являются реакции окисления (образуются поверхностные карбоксильные  $-COOH$  или гидроксильные  $-OH$  группы), восстановления или гидрирования (создаются поверхностные группы  $-H$ ), галогенирования (образуются группы, содержащие фтор, хлор или бром), аминирования (образуются аминогруппы  $-NH_2$ ) [68,69].

Относительная простота модификации поверхности открывает большие возможности для взаимодействия частиц НА с различными молекулами и структурами [1]. Как и в случае других углеродных наноструктур существуют два принципиально различных метода иммобилизации веществ на поверхность НА – нековалентный (адсорбционный) и ковалентный, при этом также возможно сочетание этих методов [1].

В настоящий момент наиболее часто используемым механизмом является адсорбционный метод по причине своей простоты, возможности варьирования концентрации активного вещества и получения рН-зависимости десорбционного высвобождения веществ с поверхности НА [9]. В результате использования данного метода образуются супрамолекулярные комплексы, в которых активное вещество удерживается на поверхности НА за счет нековалентных взаимодействий, к которым относятся: ионные, ион-дипольные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные взаимодействия и водородные связи [10,70]. Все нековалентные взаимодействия слабее ковалентных, но при этом большое число связей между молекулами в комплексе обеспечивает высокую устойчивость супрамолекулярных ансамблей. Таким образом, нековалентные взаимодействия слабы индивидуально, но сильны коллективно [10,70]. Стоит также отметить, что процесс адсорбции различных веществ на поверхность НА зависит от его предварительной обработки, т.е. от химической природы и состава поверхностных функциональных групп [71]. На данный момент проведено множество исследований адсорбции на поверхность НА различных биологически активных объектов: белков и ферментов, гормонов, антител, лекарственных веществ, токсинов и вирусов [72]. Адсорбционный метод иммобилизации на

поверхность НА наиболее активно используется при создании систем адресной доставки лекарственных веществ [1,9].

Преимуществами ковалентного метода иммобилизации веществ на поверхность НА является большая стабильность полученного комплекса, которая обеспечивается прочными ковалентными связями, а не электростатическими взаимодействиями [1]. Изучению ковалентной прививки различных веществ на поверхность НА для разного практического применения посвящено большое количество работ [7,71,72]. Среди основных исследуемых кандидатов для осуществления ковалентной прививки стоит отметить различные белки, красители, антитела, аминокислоты и фолиевую кислоту [72]. При этом непосредственно прививка на поверхность НА осуществляется за счёт образования амидной связи, т.е. в результате взаимодействия аминогруппы или карбоксильной группы иммобилизуемого вещества с поверхностной карбоксильной группой или аминогруппой НА соответственно [72]. Помимо амидной связи описана возможность ковалентной прививки через образование сложноэфирной и силановой связей [72]. Например, в работе [73] проведена ковалентная прививка цепочки ДНК к поверхности модифицированного НА с образованием сложноэфирных связей, а в исследовании [74] к поверхности НА прививались аминокислоты с образованием силановых связей.

К настоящему времени в результате экспериментов были тщательно изучены эффекты цитотоксичности НА для нескольких типов клеточных линий из различных органов людей и животных [2,4,75,76,77]. Например, в работе [78] было проведено исследование цитотоксичности НА для клеточной линии НЕК293, полученной из эмбриональных почек человека. Анализы жизнеспособности клеток показали, что НА не являются цитотоксичными для клеток НЕК293 при концентрациях ниже 50 мг/мл [78]. В исследовании [79] при экспериментах на клеточной линии альвеолярных макрофагов было установлено, что НА размером менее 10 нм обладают наиболее высокой степенью биосовместимости по сравнению с однослойными и многослойными нанотрубками. Авторы работы [80] в результате экспериментов на клетках HeLa

выяснили, что по сравнению с оксидом графена и многослойными нанотрубками НА обладают самой высокой степенью эффективности поглощения клетками и наименьшей цитотоксичностью, зависящей от введённой дозы и длительности эксперимента. Описанные случаи цитотоксичности НА в большинстве случаев связаны с использованием неочищенных образцов, которые не подвергались процедурам очистки от примесей после процесса синтеза, а также с неоправданно высокой концентрацией НА при проведении тестов [76]. Помимо исследований цитотоксичности НА стоит также отметить работу [81], авторы которой исследовали генотоксичность НА, т.е. возможное повреждение ДНК в результате воздействия НА. На основе проведённых экспериментов авторами было установлено, что инкубация эмбриональных стволовых клеток с НА приводит к незначительному увеличению экспрессии белков репарации, отвечающих за исправление химических повреждений и разрывов в ДНК [81]. Было также продемонстрировано, что окисленные НА вызывают большее повреждение ДНК, чем необработанные НА, что свидетельствует о генотоксичности, специфической для химического состава поверхности [81]. Однако повреждения ДНК, вызванные как окисленными НА, так и необработанными НА, намного менее серьёзны, чем повреждения, вызванные многослойными углеродными нанотрубками [81,82].

Общий вывод, который можно сделать из множественных исследований токсичности, заключается в том, что при использовании в разумной концентрации НА различного происхождения не повреждают основные функции клеток, органов и организмов [76].

Коммерческая доступность и уникальные свойства позволяют рассматривать возможность использования НА в различных областях науки и техники.

В настоящее время разработано и описано множество технологий применения ДНА. Например, одной из популярных сфер использования ДНА является электрохимическое (гальваническое) нанесение металлов, введение ДНА в электрохимическое покрытие приводит к повышению износостойкости и микротвёрдости, достигается значительная экономия материалов, энерго- и

трудозатрат [55]. Другим направлением использования являются полировальные системы на основе порошка ДНА и их суспензий, которые применяются в радиотехнике, электронике, оптике, машиностроении [55].

Высокая степень биосовместимости, широкие возможности модификации поверхности, позволяющие осуществлять адсорбцию или ковалентную конъюгацию с биомолекулами, а также большая удельная поверхность с высокой нагрузочной способностью, делают НА очень привлекательными и перспективными кандидатами для биомедицинского применения [4,5,9,71,76,83], в рамках которого можно выделить множество различных вариантов использования. Рассмотрим основные направления биологического применения НА.

Во-первых, НА могут быть использованы в лабораторной и медицинской практике в качестве вспомогательных веществ. В частности, во многих экспериментальных работах отмечается высокая сорбционная способность НА в отношении различных веществ, например, флавоноидов и других групп биологических активных веществ (БАВ) [84], белков [85], позволяющая использовать НА в виде сорбентов для разделения различных веществ практически во всех видах хроматографии [1,86]. Помимо этого, НА и образованные ими поверхности могут быть использованы в виде основы для различных биосенсоров, например, электродов для повышения эффективности детектирования разных веществ, соединений и бактерий [1,87].

Во-вторых, множество экспериментальных работ посвящено изучению использования НА в качестве флуоресцентных зондов и меток для визуализации динамики биологических систем [1,3,4,88,89]. НА, содержащие в своей структуре оптические центры на основе азото-замещённых вакансий (NV-центры), способны к сильной люминесценции в дальней красной области спектра, что позволяет работать вне области собственной флуоресценции клеток [1,3,4]. Стоит отметить, что NV-центры располагаются в кристаллической решётке НА, что позволяет модифицировать поверхность частиц, не изменяя структуру самой решётки и не уменьшая интенсивность флуоресценции [83]. При этом

модификация поверхности НА позволяет направлять метку к конкретным мишеням в клетке [1]. Для такого практического применения обычно используют ВДВТ-НА с высоким содержанием азота в алмазной сердцевине [9,88]. Используемые в качестве флуоресцентных зондов и меток НА получили название флуоресцентных наноалмазов (ФНА) [88]. ФНА обладают высокой фотостабильностью и более длительным временем жизни флуоресценции по сравнению с другими органическими флюорофорами, используемыми для визуализации клеток [83,89].

В-третьих, наиболее перспективным и активно развивающимся направлением применения НА является использование их для адресной доставки лекарственных средств с целью повышения терапевтической эффективности и снижения негативных побочных эффектов (см., например, обзоры [3,4,5,6,75,76, 90,91,92]). Многие известные лекарственные препараты, применяемые для лечения разного вида опухолей, могут вызывать серьёзные побочные эффекты, по этой причине при лечении приходится ограничивать вводимые дозы препаратов. Другим фактором, препятствующим успешному лечению раковых заболеваний, является химиорезистентность клеток [93]. Механизм химиорезистентности основан, главным образом, на развитии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), что выражается в основном в оттоке лекарственных препаратов из раковых клеток [93]. Сфера доставки лекарств направлена на решение этих проблем путём предоставления инструмента, который может безопасно доставить лекарство к месту назначения и обеспечить его постепенное высвобождение с поверхности [75]. К настоящему моменту проведено множество исследований по изучению применения НА для доставки различных противоопухолевых препаратов, например, доксорубицина [11,94], митоксантрона [12], эпирубицина [95], даунорубицина [96], цисплатина [97] и других, которые продемонстрировали существенное повышение терапевтической эффективности лечения опухолей при экспериментах *in vivo* и/или *in vitro* [4,6,75,76,92]. В работах [11,12,95-97], как и в большинстве других исследований (см., например, обзоры [4,6,75,76,92]), механизм комплексообразования основан на загрузке

молекул лекарственного вещества на поверхность НА в результате адсорбции в растворах при определённом уровне рН, а непосредственно доставка осуществляется путём выгрузки лекарственных веществ с поверхности НА в цитоплазме внутри опухолевых клеток при более низком уровне рН. При этом стоит отметить, что в рассмотренных исследованиях [11,12,95-97] использовались карбоксилированные НА, которые на текущий момент являются наиболее популярными для применения в сфере адресной доставки лекарственных средств [98]. Помимо адсорбционного метода комплексообразования в сфере доставки лекарственных средств исследуется возможность применения и комплексов на основе ковалентных прививок [7]. Например, авторы работы [99] сообщают об эффективности комплекса НА с паклитакселом, полученного на основе образования эфирных связей, в результате экспериментов на клеточной линии А549 карциномы лёгких человека.

Помимо рассмотренных направлений стоит также отметить работу [100], в которой показано повышение эффективности лучевой терапии в результате внедрения гидрогенизированных ДНА в опухолевые клетки, а также исследование [101], посвящённое применению НА в тканевой инженерии.

## **1.2 Методы исследования углеродных наноструктур**

Как было отмечено ранее, одной из характерных особенностей НА по сравнению с другими наночастицами является возможность модификации поверхностного слоя частиц путём образования различных функциональных групп, что позволяет изменять химические и электронные свойства НА в требуемом направлении. При этом для проведения корректных исследований и последующего эффективного практического применения необходима достоверная характеристика структуры НА, т.е. определение наличия дефектов в кристаллической решётке и состояния поверхностного слоя.

Одной из наиболее используемых методик характеристики и анализа углеродных наноструктур является инфракрасная спектроскопия, основанная на

возбуждении колебательных движений молекул или их отдельных фрагментов при пропускании инфракрасного (ИК) излучения через вещество [102]. При этом наблюдается ослабление интенсивности света, прошедшего через образец, но поглощение происходит не во всём спектре падающего излучения, а при длинах волн, энергия которых соответствует энергиям возбуждения колебаний в изучаемых молекулах [103]. Таким образом, длины волн (или частоты), при которых наблюдается максимальное поглощение ИК излучения, могут свидетельствовать о наличии в молекулах образца различных функциональных групп [103]. Инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием (FTIR) широко используется для характеристики НА в течение длительного времени [102]. Высокая чувствительность FTIR к поверхностным функциональным группам НА, её неразрушающий характер и, как правило, легкая подготовка образцов способствовали установлению FTIR в качестве эталонного метода для характеристики химического состава поверхности НА [102]. Кроме анализа химического состава инфракрасная спектроскопия может использоваться как инструмент для визуализации межмолекулярных взаимодействий НА с другими веществами, например, для детектирования образования водородных связей и определения их характеристик [102]. Образование молекулярных комплексов сопровождается различными спектральными проявлениями. Сдвиги частот валентных колебаний ковалентных связей, а также изменения интенсивности полос поглощения, на ИК спектре комплекса по сравнению с ИК спектрами отдельных компонент комплекса могут свидетельствовать об образовании водородных связей [13]. Стоит также отметить, что разные химические связи могут иметь колебательные моды на одинаковых частотах в полученных спектрах. По этой причине однозначная интерпретация спектров часто требует использования дополнительных методов характеристики и анализа. Помимо инфракрасной спектроскопии для анализа структуры углеродных наночастиц и молекулярных комплексов на их основе используется и другие методики, в частности, спектроскопия комбинационного рассеяния света (Раман-

спектроскопия) [104] и рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФЭС) [105].

Значительный прогресс в развитии представлений о структуре и свойствах углеродных наночастиц был достигнут с помощью современных квантово-химических методов моделирования. Компьютерное моделирование структуры и расчёт характеристик веществ не только дополняет экспериментальные методы исследования, но и во многих случаях дает принципиально новую информацию [16,106].

Множество проведённых исследований с использованием методов квантовой химии было направлено на изучение структуры и параметров НА, включая оптимизацию геометрических моделей разного размера [52]. Например, в 1998 году авторами работы [107] был использован метод MNDO (МПДП — модифицированное пренебрежение двухатомным перекрыванием) для оптимизации геометрии структуры ряда небольших октаэдрических наночастиц алмаза. Результаты оптимизации показали различную степень структурных искажений, включая отделение внешних слоев поверхностных атомов от внутреннего ядра наночастицы алмаза [107]. Дальнейшее исследование важности структуры поверхности для алмазных наночастиц и взаимосвязи между стабильностью и формой было проведено авторами работ [108,109] на основе моделирования структур НА кубической, октаэдрической и кубооктаэдрической форм с использованием методов теории функционала плотности (ТФП) [110]. Позднее авторами работы [115] также с использованием методов ТФП были проведены расчеты геометрической структуры и электронных параметров дегидрированных НА с диаметром от 0,8 до 1,6 нм. Результаты подтвердили, что структура дегидрированного НА сильно отличается от структуры гидрогенизированного НА, при этом авторы подчеркнули, что поверхностные атомы играют важную роль в структуре НА [115]. Стоит отметить, что наиболее часто используемым функционалом в рамках ТФП при оптимизации геометрических структур и расчёте параметров различных углеродных наночастиц является т.н. гибридный функционал B3LYP [111,114]. Например, с

использованием данного функционала выполнены работы по оптимизации структур пяти низших диамондоидов [116], высших гидрированных фуллеренов и высших диамондоидов [117], диамантана с различной функционализацией [118]. В работе [119] при помощи гибридного функционала V3LYP было исследовано влияние функционализации усеченных октаэдрических НА карбонильными и карбоксильными группами на стабильность структуры и реакционную способность поверхности различных граней НА.

Кроме оптимизации геометрических структур углеродных наночастиц методы ТФП активно используются и для расчётов спектров. Например, в работе [120] были рассчитаны и исследованы инфракрасные спектры гидрированных НА различной морфологии (до 1,92 нм в диаметре), а также описано влияние размера НА на положение характеристических пиков на рассчитанных ИК спектрах. В указанном выше исследовании [117] были рассчитаны инфракрасные спектры высших гидрированных фуллеренов и высших диамондоидов, и проведён сравнительный анализ характеристических областей рассчитанных спектров.

Помимо изучения структуры и параметров углеродных наночастиц различной конфигурации методы квантовой химии позволяют моделировать молекулярные комплексы углеродных наночастиц с различными веществами для возможности детектирования образования межмолекулярных химических связей, а также определения их параметров. Например, в работе [121] на основе моделирования структуры молекулярных комплексов с использованием методов ТФП было исследовано взаимодействие сверхмалого наноалмаза октаэдрической формы  $C_{35}$ , а также его полностью гомогенных карбоксилированных и аминированных форм, с водным кластером из 20 молекул. В результате расчетов «чистый»  $C_{35}$  показал гидрофобную природу, а  $C_{35}(COOH)_{36}$  и  $C_{35}(NH_2)_{36}$  продемонстрировали гидрофильные характеристики [121]. Стоит также отметить работу [122], в которой на основе применения ТФП были рассчитаны оптимизированные структуры, и получены инфракрасные спектры молекулярных комплексов различно этерифицированных наноалмазов с тамоксифеном, применяемым для лечения рака молочной железы. На основе анализа результатов

моделирования были определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей [122]. Стоит также отметить обзорную статью [123], авторами которой на основе анализа различных видов энергетических взаимодействий, составляющих природу водородной связи, делается вывод о важности использования квантово-химических расчетов, особенно на основе ТФП, для корректного описания водородной связи.

Электронное строение молекулы или молекулярного комплекса определяется стационарным уравнением Шредингера [13, 111]:

$$\hat{H}\Psi(q) = E\Psi(q). \quad (1.3)$$

Волновая функция системы зависит от спиновых и пространственных координат всех ядер и электронов, и даже для простого комплекса точно решить уравнение Шредингера невозможно, по этой причине приходится использовать различные приближения. В первую очередь используется адиабатическое приближение (приближение Борна — Оппенгеймера). В рамках данного приближения положение ядер считается фиксированным, такому положению всегда соответствует оператор Гамильтона  $\hat{H}(r, R)$ , характеризующийся собственной функцией — электронной волновой функцией  $\Psi_e(r, R)$  и собственным значением — полной энергией  $E$  данной системы [13, 111].

Согласно ТФП, энергия основного состояния молекулы, или полная электронная энергия квантовой системы  $E_{DFT}$ , является функционалом электронной плотности  $\rho$  [111]:

$$E_{DFT}[\rho] = T_s[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (1.4)$$

Первое слагаемое суммы (1.4) — кинетическая энергия системы  $T_s$ , вычисляемая с использованием формально построенных орбиталей, отвечающих системе невзаимодействующих электронов (метод Кона-Шама) [111]:

$$T_s[\rho] = \sum_i^M \langle \varphi_i | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \varphi_i \rangle, \quad (1.5)$$

где  $\varphi_i$  — пространственные функции молекулярных орбиталей.

Энергия притяжения электронов к ядрам  $E_{ne}$  и кулоновская энергия отталкивания электронов  $J$  выражаются через электронную плотность аналогично теории Хартри-Фока [111]:

$$E_{ne}[\rho(r)] = -\sum_{\alpha} \sum_i^M \int \varphi_i(r) \frac{Z_{\alpha}}{r} \varphi_i(r) dr = -\sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha}}{r} \rho(r) dr, \quad (1.6)$$

$$J_{ij}[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint |\varphi_i(r_1)|^2 \frac{1}{|r_1 - r_2|} |\varphi_j(r_2)|^2 dr_1 dr_2 = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2. \quad (1.7)$$

Слагаемое  $E_{XC}$  является корреляционно-обменным функционалом, вычисляемым как сумма обменных  $E_X$  и корреляционных  $E_C$  функционалов, при этом обменный член дает больший вклад. В популярном функционале B3LYP  $E_{XC}$  вычисляется следующим образом [111,114]:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + a \cdot E_X^{HF} + b \cdot \Delta E_X^{B88} + (1-c)E_C^{VWN} + c \cdot E_C^{LYP}. \quad (1.8)$$

Выражение (1.8) является суммой функционалов, построенной так называемым гибридным способом, когда в выражение для  $E_X$  вносится вклад  $E_X^{HF}$ , рассчитываемый аналогично обменной энергии в методе Хартри-Фока (HF), но с использованием орбиталей Кона-Шама. Сумма (1.8) представляет собой трёхпараметровый функционал, предложенный Бекке (Becke, B3), где вместо градиентной коррекции корреляционного функционала  $\Delta E_C^{GGA}$ , приводимой Бекке в качестве последнего слагаемого, используется корреляционный функционал Ли, Янга и Парра (LYP)  $E_C^{LYP}$ . Это сочетание даёт известный акроним B3LYP [114].

Коэффициенты  $a$ ,  $b$  и  $c$  представляют собой константы, которые были подобраны Бекке с использованием надежных экспериментальных данных.

В трёхпараметровом функционале (1.8) обменный функционал  $E_X^{LSDA}$  вычисляется согласно формуле Дирака (приближение локальной спиновой плотности (Local Spin Density Approximation – LSDA)) [111]:

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_x \rho^{1/3} [(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3}], \quad (1.9)$$

где коэффициент  $C_x = 3/4(3/\pi)^{1/3}$ ,  $\zeta = (\rho_{\alpha} - \rho_{\beta})/(\rho_{\alpha} + \rho_{\beta})$  – спиновая поляризация, а  $\rho_{\alpha}$  и  $\rho_{\beta}$  – спиновые плотности, то есть электронные плотности, создаваемые отдельно системами  $\alpha$  и  $\beta$ –электронов.

$\Delta E_X^{B88}$  - обменная поправка Бекке (Becke, 1988 - B88) к LSDA функционалу, полученная на основе градиентной коррекции, связывающей  $E_X$  не только с плотностью  $\rho$ , но и с её первой производной [111]:

$$\Delta E_X^{B88} = -\beta\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x}, x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}, \quad (1.10)$$

при этом параметр  $\beta$  подобран по известным данным для атомов.

Корреляционную энергию однородного электронного газа  $E_C^{VWN}$  рассчитывают по аналитической интерполяционной формуле Воско, Уилка и Нюса (Vosko, Wilk, Nusair - VWN), содержащей неполяризованную ( $\zeta = 0$ ) и поляризованную ( $\zeta = 1$ ) составляющие [111]:

$$E_C^{VWN}(r_s, \zeta) = \varepsilon_c(r_s, 0) + \varepsilon_a(r_s) \frac{f(\zeta)}{f''(0)} (1 - \zeta)^4 + [\varepsilon_c(r_s, 1) - \varepsilon_c(r_s, 0)] f(\zeta) \zeta^4, \quad (1.11)$$

где  $r_s = \left(\frac{3}{4\pi\rho}\right)^{1/3}$ ,  $f(\zeta) = \frac{(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{1/3} - 1)}$ , а функционалы  $\varepsilon_c$  и  $\varepsilon_a$  определяются по формулам, содержащим ряд подгоночных параметров.

Пятое слагаемое в сумме (1.8) представляет собой один из наиболее популярных корреляционных функционалов, предложенный Ли, Янгом и Парром (Lee, Yang, Parr, LYP) на основе градиентной коррекции [111]:

$$E_C^{LYP} = -4a \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho^2 (1 + d\rho^{-1/3})} - ab\omega \left\{ \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{18} X + \frac{2}{3} \rho^2 (|\nabla\rho_\alpha|^2 + |\nabla\rho_\beta|^2 - |\nabla\rho|^2) - \left( \rho_\alpha^2 |\nabla\rho_\beta|^2 + \rho_\beta^2 |\nabla\rho_\alpha|^2 \right) \right\}, \quad (1.12)$$

$$X = 144(2^{2/3})C_F(\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + (47 - 7\delta)|\nabla\rho|^2 - (45 - \delta) \times \\ \times (|\nabla\rho_\alpha|^2 + |\nabla\rho_\beta|^2) + 2\rho^{-1}(11 - \delta)(\rho_\alpha |\nabla\rho_\alpha|^2 + \rho_\beta |\nabla\rho_\beta|^2), \quad (1.13)$$

$$\omega = \frac{\exp(-c\rho^{-1/3})}{(1 + d\rho^{-1/3})\rho^{14/3}}, \quad (1.14)$$

$$\delta = c\rho^{1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1 + d\rho^{-1/3}}, \quad (1.15)$$

$$C_F = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3}, \quad (1.16)$$

где  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  – параметры, определенные подгонкой к экспериментальным данным для атома гелия.

Пространственные функции молекулярных орбиталей Кона – Шама  $\varphi_i$ , составляющие кинетическую энергию квантовой системы  $T_S$ , приведённую в (1.5), представляются в виде линейной комбинации пространственных функций атомных орбиталей  $\chi_\alpha$  аналогично методу Хартри – Фока – Рутаана [111]:

$$\varphi_i = \sum_{\alpha}^N c_{\alpha i} \cdot \chi_{\alpha}, \quad (1.17)$$

где  $c_{\alpha i}$  – коэффициенты разложения, определяемые по уравнениям, аналогичным уравнениям Хартри-Фока-Рутаана, при этом матрица Фока заменяется на матрицу Кона-Шама (KS) [111]:

$$H_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{ne} + J + V_{xc}, \quad (1.18)$$

В свою очередь, пространственные функции атомных орбиталей  $\chi_\alpha$ , как правило, для удобства представления молекулярной орбитали, также описываются набором линейно-независимых функций, называемых базисными [106,124]. В качестве базисных функций чаще всего используется гауссовский тип функций, приведённый в выражениях (1.19). Функции  $g$ , называемые гауссовыми примитивами, в простейшем случае могут использоваться следующим образом:  $g_s$  - для описания  $s$ -орбитали,  $g_x$ ,  $g_y$  и  $g_z$  – для описания  $p$ -орбитали, а шесть функций  $g_{qq}$  и  $g_{qq'}$  комбинируют, описывая пять  $d$ -орбиталей и одну  $s$ -орбиталь большего главного квантового числа. Также возможен вариант использования пяти  $g$ -функций  $xy$ ,  $yz$ ,  $xz$ ,  $z^2$  и  $x^2 - y^2$  типа.

$$\begin{aligned} g_s(\alpha, r) &= \left( \frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/4} \exp(-\alpha r^2), \\ g_q(\alpha, r) &= \left( \frac{128\alpha^5}{\pi^3} \right)^{1/4} q \exp(-\alpha r^2), \\ g_{qq}(\alpha, r) &= \left( \frac{2048\alpha^7}{9\pi^3} \right)^{1/4} q^2 \exp(-\alpha r^2), \\ g_{qq'}(\alpha, r) &= \left( \frac{2048\alpha^5}{\pi^3} \right)^{1/4} q \cdot q' \exp(-\alpha r^2), \end{aligned} \quad (1.19)$$

где  $q, q' \equiv x, y, z$ .

Одним из наиболее простых и часто используемых способов представления атомных орбиталей является представление в виде двух валентных функций одинаковой симметрии [111]. Одна из них является более сжатой, сокращенной, другая – размытой, диффузной. Подбор коэффициентов, определяющих вклад каждой компоненты, осуществляется вариационной процедурой. Такое разделение (расщепление) производится только для валентных электронов, поскольку электроны внутренней оболочки не участвуют в образовании химической связи, поэтому базисные наборы такого типа называются валентно-расщепленными [111]. Несмотря на то, что электроны внутренних орбиталей практически не участвуют в образовании химических связей, для представления этих орбиталей требуется большее число гауссовых примитивов, поскольку внутренние орбитали дают наибольший вклад в полную энергию молекулы, поэтому их максимально точное описание исключит погрешности в расчёте энергетических характеристик.

Валентно-расщеплённые базисы обозначаются M-NPG [106,111], где M - количество простых гауссовых функций, описывающих внутренние атомные орбитали. M принимает значения от 3 до 6. Сжатая часть валентной функции определяется числом N, обычно равным 2 или 3, при этом диффузная часть валентной функции P чаще всего описывается одной гауссовой примитивой.

В реальной ситуации из-за протекания химической реакции, конформационных переходов, а также колебаний атомов в молекуле относительно равновесного межатомного расстояния, происходит непрерывное изменение относительных координат ядер [111]. Для описания данных явлений необходимо многократно решить электронное волновое уравнение с изменяющимся набором координат ядер  $q_1, q_2, \dots, q_i$ . В результате таких расчётов получается некоторая функция  $E_{total}$ , представляющая собой потенциальную энергию молекулярной системы за вычетом кинетической энергии ядер,  $E(q) = E(q_1, q_2, \dots, q_{3N-6})$ , N – число атомов в молекуле. Эта функция называется поверхностью потенциальной энергии (ППЭ) системы [111,112]. В качестве координат  $q_i$  в большинстве случаев используются внутренние координаты молекулы: длины связей, валентные и

торсионные углы. Общее число независимых внутренних геометрических координат молекулы составляет  $3N - 6$ , для линейной молекулы  $3N - 5$ . В простейшем случае линейной двухатомной молекулы единственной естественной координатой является межатомное расстояние ( $N = 2, 3N - 5 = 1$ ). ППЭ в данном случае представляет собой одномерную кривую, которая может быть двух типов: с минимумом (№1 на рисунке 1.10) и без минимума (№2 на рисунке 1.10) [106,111].

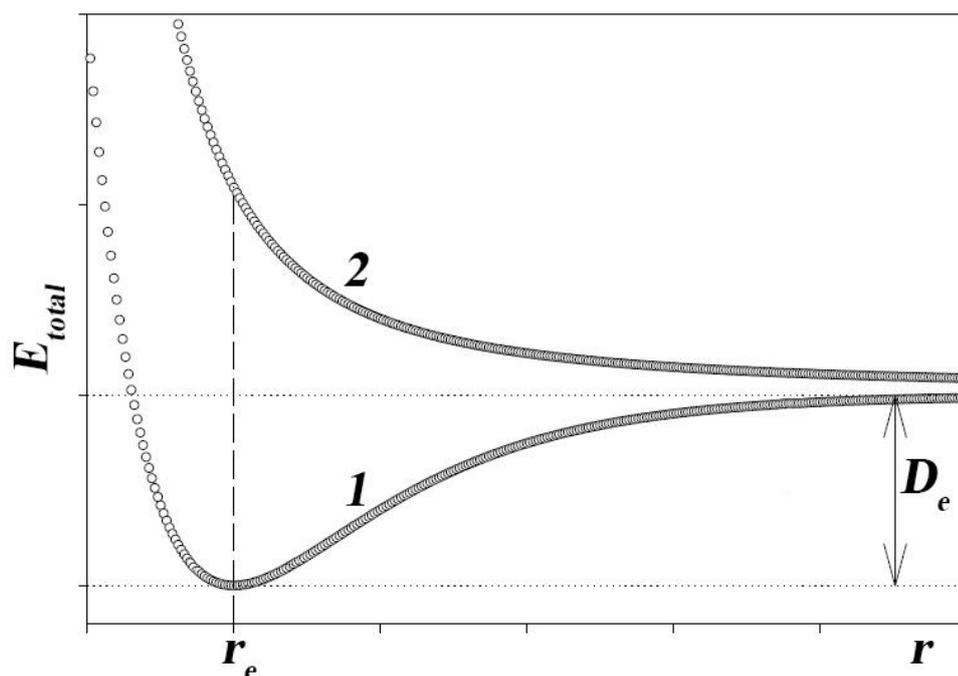


Рисунок 1.10. Типы ППЭ для случая линейной двухатомной молекулы [111]

В интервале межатомного расстояния  $r$  от  $0$  до  $r_e$  энергетическая кривая первого типа имеет репульсивный характер, энергия возрастает при сближении атомов. Точка  $r_e$  является минимумом энергии и соответствует устойчивой (или равновесной) геометрической конфигурации молекулы [111]. В интервале от  $r_e$  до бесконечности кривая первого типа имеет аттрактивный характер (энергия уменьшается при сближении атомов), т.е. описывает притяжение атомов. На бесконечном расстоянии атомов друг от друга энергия системы равна сумме полных энергий отдельных атомов, разность  $E_{total}$  при  $r = r_e$  и  $r = \infty$  определяет энергию диссоциации связи  $D_e$  (рисунок 1.10) [111]. Кривая второго типа имеет репульсивный характер во всей области изменения межатомного расстояния  $r$ .

Для данного состояния двух частиц не существует их устойчивого соединения [111].

Для полного представления ППЭ многоатомной системы необходимо проведение огромного количества расчётов, что является проблемой даже для современных компьютеров из-за большого количества вычислительного времени. Однако для большинства практических целей нет необходимости знать функцию  $E(q_1, q_2, \dots, q_{3N-6})$  в полном объеме [111]. Достаточно располагать сведениями об определённых участках ППЭ, соответствующих особым стационарным точкам. К стационарным точкам любой функции  $f(q)$  относятся такие точки пространства, в которых значения всех первых производных по каждой независимой переменной  $q_i$  обращается в нуль. В стационарных точках ППЭ [111]:

$$\frac{\partial E}{\partial q_1} = \frac{\partial E}{\partial q_2} = \dots = \frac{\partial E}{\partial q_{3N-6}} = 0. \quad (1.20)$$

При анализе стационарных точек ППЭ исследуют матрицу вторых производных полной энергии молекулы, называемой матрицей Гессе или гессианом [106,111]:

$$|f_{ij}| = \left| \frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j} \right| = \begin{vmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial q_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial q_1 \partial q_2} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_1 \partial q_{3N-6}} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial q_2 \partial q_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial q_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_2 \partial q_{3N-6}} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial q_{3N-6} \partial q_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial q_{3N-6} \partial q_2} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_{3N-6}^2} \end{vmatrix}, \quad (1.21)$$

Возможно эквивалентное преобразование этой матрицы к диагональному виду [111]:

$$\begin{vmatrix} f_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & f_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & f_{3N-6} \end{vmatrix}, \quad (1.22)$$

Диагональный вид матрицы Гессе (1.22) со всеми положительными диагональными элементами соответствует устойчивому (или равновесному) состоянию молекулы, т.е. по всем внутренним координатам молекулы полная

энергия минимальна [111]. В квантово-химических расчётах диагональные элементы матрицы Гессе также называют силовыми константами, поскольку они характеризуют частоты колебаний атомов друг относительно друга. Силовые константы используются в теоретических расчетах ИК спектров молекул и молекулярных комплексов [106,111,113].

В начале исследований того или иного соединения создаётся его первичная атомистическая структура, которая соответствует неустойчивой конфигурации молекулы. По этой причине проводят процедуры оптимизации геометрии, т.е. рассчитывают равновесную геометрическую конфигурацию, соответствующую минимуму полной энергии системы [13,106,111,113]. Для поиска минимума на основе исходных координат ядер  $q_i^{(0)}$  решается волновое уравнение, определяется полная энергия, и рассчитываются градиенты энергии по всем независимым координатам молекулы  $\partial E/\partial q_i^{(0)}$  [106,111]. Величина и знак градиента определяют, соответственно, шаг и направление изменения  $i$ -ой координаты. Совокупность градиентов характеризует направление (вектор) спуска, в соответствии с которым программа рассчитывает новые координаты  $q_i^{(1)}$ . Затем снова решается уравнение Шредингера, находятся энергия, градиенты и т.д. Оптимизационный цикл завершается на  $n$ -ном шаге, когда выполняется условие [111]:

$$E^{(n)} - E^{(n-1)} < \xi_E; \frac{\partial E^{(n)}}{\partial q_i^{(n)}} < \xi_G; GN < \xi_{GN}, \quad (1.23)$$

где  $GN$  – норма градиента, определяемая часто как среднеквадратичное значение набора градиентов,  $\xi_E$ ,  $\xi_G$ ,  $\xi_{GN}$  – малые параметры, отвечающие условию сходимости.

Благодаря бурному развитию вычислительной техники на текущий момент разработано множество программных комплексов, реализующих различные методы молекулярного моделирования, основанные на приближённом решении электронного уравнения Шредингера для молекул и молекулярных систем [124]: Gaussian [125], GAMESS, HyperChem, MOPAC, ORCA, PRIRODA и др. Помимо комплексов для расчётов на основе молекулярного моделирования были

разработаны и программы-визуализаторы для возможности построения начальных моделей молекул и комплексов, а также для отображения результатов расчётов, среди которых необходимо отметить программы GaussView [126] и Avogadro [127].

В настоящее время одним из самых распространенных комплексов для квантово-химических расчетов является программный комплекс Gaussian [125], который традиционно используется для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии. Данный комплекс позволяет рассчитывать равновесные геометрические конфигурации отдельных молекул и молекулярных комплексов, а также их различные параметры и характеристики, включая энергию, поляризуемость, инфракрасные и рамановские спектры и т.д.

Стоит особо отметить, что независимо от конкретного программного комплекса процедуры молекулярного моделирования, включая расчёт колебательных спектров или вычисление оптических параметров углеродных наноструктур, требуют большого количества вычислительных ресурсов и времени в зависимости от сложности молекулярной структуры. Большие размеры структур приводят к существенному увеличению времени вычислений, что в случае структур большого размера приводит к невозможности расчёта необходимых параметров средствами персональных компьютеров, вызывая необходимость разработки и применения различных аппроксимационных методик или подходов в процессе численных исследований.

### **1.3 Выводы**

В настоящее время объектами большого количества исследований являются углеродные наночастицы различных типов, что обусловлено уникальностью их оптических, физико-химических и механических свойств.

Проведённые сравнительные исследования токсичности различных наноматериалов на основе углерода показали, что НА размером менее 10 нм, обладают наиболее высокой степенью биосовместимости.

Высокая степень биосовместимости, широкие возможности модификации поверхности, позволяющие осуществлять адсорбцию или ковалентную конъюгацию с биомолекулами, а также большая удельная поверхность с высокой нагрузочной способностью, делают НА очень привлекательными и перспективными кандидатами для биомедицинского применения.

Наиболее перспективным и активно развивающимся направлением применения НА является использование их для адресной доставки лекарственных средств с целью повышения терапевтической эффективности и снижения негативных побочных эффектов.

Для характеристики химической поверхности НА и визуализации их взаимодействия с различными веществами активно применяется инфракрасная спектроскопия. Процесс комплексообразования сопровождается различными спектральными проявлениями, в частности, сдвигами колебательных частот и изменениями интенсивности полос поглощения.

Значительный прогресс в развитии представлений о структуре и свойствах НА достигнут с помощью современных квантово-химических методов моделирования. Компьютерное моделирование структуры и свойств веществ существенно дополняет экспериментальные методы исследования. Для корректного определения параметров и характеристик НА и их комплексов важно использование квантово-химических расчетов на основе ТФП. Наиболее часто используемым функционалом в рамках ТФП при расчёте равновесных геометрических конфигураций и колебательных спектров различных углеродных наночастиц и их комплексов является функционал B3LYP.

Процедуры молекулярного моделирования, включая расчёт колебательных спектров или вычисление оптических параметров углеродных наноструктур, требуют большого количества вычислительных ресурсов и времени в зависимости от сложности молекулярной структуры. Большие размеры структур приводят к существенному повышению требований к вычислительным ресурсам. При этом встаёт вопрос о выработке новых подходов или аппроксимационных методик, которые бы позволили выполнить процедуры расчёта параметров

молекулярных структур большого размера не только средствами высокопроизводительных кластеров, что зачастую представляет собой достаточно трудоёмкий в организационном плане процесс, но и средствами персональных компьютеров, что существенно увеличит степень удобства работы исследователей и позволит распространить данные методики на более широкий круг пользователей. Кроме того, использование аппроксимационных методик существенно упростит расчёты и уменьшит вычислительное время, что немаловажно для молекулярного моделирования в случае, когда важно дать быструю качественную оценку того или иного экспериментально зафиксированного эффекта.

## **Глава 2. Молекулярное моделирование параметров углеродных наноструктур, а также расчёт ИК спектров их комплексов с биомолекулами**

### **2.1 Аппроксимация параметров углеродных наноструктур большого размера**

Процедуры молекулярного моделирования, включая расчёт колебательных спектров или вычисление оптических параметров углеродных наноструктур, требуют большого количества вычислительных ресурсов и времени в зависимости от сложности молекулярной структуры. Большие размеры структур приводят к существенному увеличению времени вычислений, что в случае структур большого размера приводит к невозможности расчёта необходимых параметров средствами персональных компьютеров.

По этой причине встаёт вопрос о возможности использования аппроксимирующих методик для вычисления параметров углеродных наноструктур больших размеров на основе полученных результатов для структур меньшего размера. К настоящему моменту этому вопросу посвящён ряд работ. Например, в исследовании [128] авторами по результатам расчётов тензоров поляризуемости методом PBE с базисным набором 3z в программе PRIRODA была установлена линейная корреляционная зависимость между величиной средней поляризуемости фуллерена и числом атомов в его структуре, позволяющая с высокой точностью оценивать среднюю поляризуемость высших фуллеренов, вычисление поляризуемости которых с помощью квантово-химических методов затруднительно. Аналогично данному исследованию в работе [129] была выявлена линейная корреляция между средней поляризуемостью и размером НА на основе расчётов поляризуемости НА с различной симметрией структуры и размерами в программе PRIRODA с использованием методов PBE/3z и B3LYP/L1. При этом стоит отметить, что погрешность расчёта поляризуемости может варьироваться в зависимости от выбранного метода и базиса для расчёта. По этой причине конкретный вид корреляционной зависимости отличается не только для разных методов и базисов,

но и, возможно, для различных программных комплексов, использовавшихся для расчёта.

Рассмотрим возможность аппроксимации параметров углеродных наноструктур больших размеров на основе полученных результатов для структур меньшего размера на примере расчёта средней поляризуемости для одностенных углеродных зигзагообразных нанотрубок разной длины и фуллеренов различного размера.

Одним из важных исследуемых параметров углеродных наночастиц, как объектов с новыми электрооптическими свойствами, является тензор поляризуемости, который описывает изменение оптических свойств вещества в зависимости от направления распространения электромагнитного (лазерного) излучения [130]:

$$b_{ij} = \begin{vmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{yx} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{zx} & b_{zy} & b_{zz} \end{vmatrix} \quad (2.1)$$

В тензоре (2.1) каждый элемент  $b_{ij}$  является дипольным моментом, индуцируемым в направлении оси  $i$  при действии электрического поля вдоль оси  $j$ . При этом недиагональные элементы попарно равны за исключением случая вращения плоскости поляризации света [130].

Средняя поляризуемость молекулярной структуры определяется как среднее арифметическое диагональных элементов тензора (2.1) [130]:

$$b = (b_{xx} + b_{yy} + b_{zz})/3. \quad (2.2)$$

Численное моделирование, включающее вычисление компонент тензора поляризуемости, проводилось с помощью программного комплекса Gaussian 09 [125] на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [110,114] с использованием функционала B3LYP [114]. В качестве базисных функций использовался гауссовский тип функций в валентно-расщеплённом базисном наборе. Такие базисы отличаются повышенной точностью, что достигается представлением валентных орбиталей двумя наборами функций.

Расчёт тензора поляризуемости производился с использованием популярного базисного набора 6-31G(d) [111], в котором атомные орбитали электронов внутренней оболочки аппроксимируются шестью гауссовыми функциями,  $M = 6$ , а орбитали валентной оболочки описываются соответственно тремя ( $N = 3$ ) и одной ( $P = 1$ ) гауссовой функцией с добавлением поляризационных компонент.

В ходе моделирования были рассмотрены открытые одностенные углеродные нанотрубки типа «зигзаг» хиральностью (5,0) различных длин с диаметром 3,92 Å. Выбор нанотрубок «зигзаг» обусловлен возможностью более наглядного разделения структуры нанотрубки на равные части при моделировании, которые мы условно назвали «кольцами», для нанотрубок типа «кресло» такое разделение не является очевидным. Помимо этого, для возможности оценки точности расчёта поляризуемости методом B3LYP с использованием базисного набора 6-31G(d) были также рассмотрены фуллерены различного размера по причине наличия экспериментальных исследований величины средней поляризуемости для некоторых видов фуллеренов.

### 2.1.1 Расчёт поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок

В процессе моделирования приращение длины нанотрубок происходило на равномерные величины, значения которых определены структурными особенностями зигзагообразных нанотрубок (рисунок 2.1).

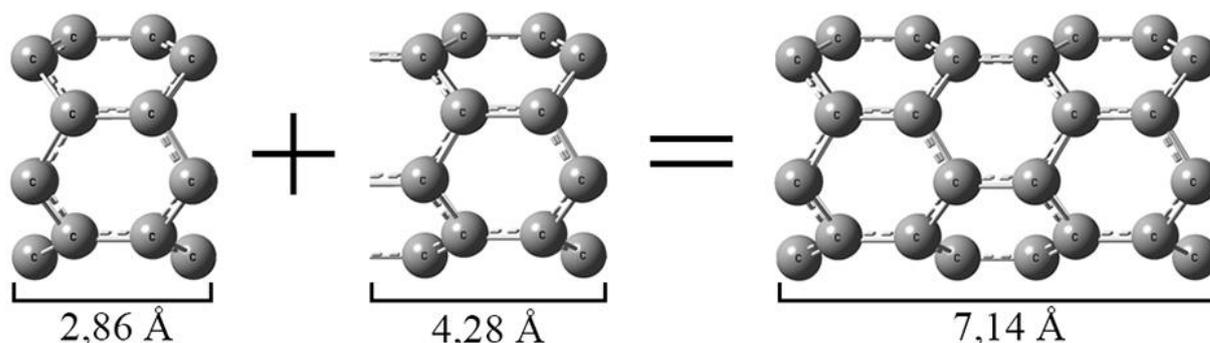


Рисунок 2.1. Схема приращения длин нанотрубок типа «зигзаг»

Таким образом, с каждой итерацией численного моделирования длина нанотрубок увеличивалась на 4,28 Å. Данные величины обусловлены длиной одного слоя нанотрубки из 20 атомов углерода, условно называемого «кольцом», с добавлением углеродных связей между слоями (рисунок 2.1).

Для каждого варианта были рассчитаны компоненты тензора поляризуемости (2.1), по которым была вычислена средняя поляризуемость (2.2). Полученные значения для нанотрубок различной длины представлены в таблице 2.1 и на рисунке 2.2.

Таблица 2.1. Рассчитанные значения средней поляризуемости для зигзагообразных нанотрубок различной длины

Число «колец»	Число атомов углерода	Длина нанотрубки, Å	Средняя поляризуемость, Å <sup>3</sup>
1	20	2,86	28,852
2	40	7,14	64,929
3	60	11,42	117,516
4	80	15,7	173,391
5	100	19,98	278,530
6	120	24,26	395,105
7	140	28,54	527,859
8	160	32,82	694,752
9	180	37,1	892,838
10	200	41,38	1116,531
11	220	45,66	1362,969
12	240	49,94	1637,829

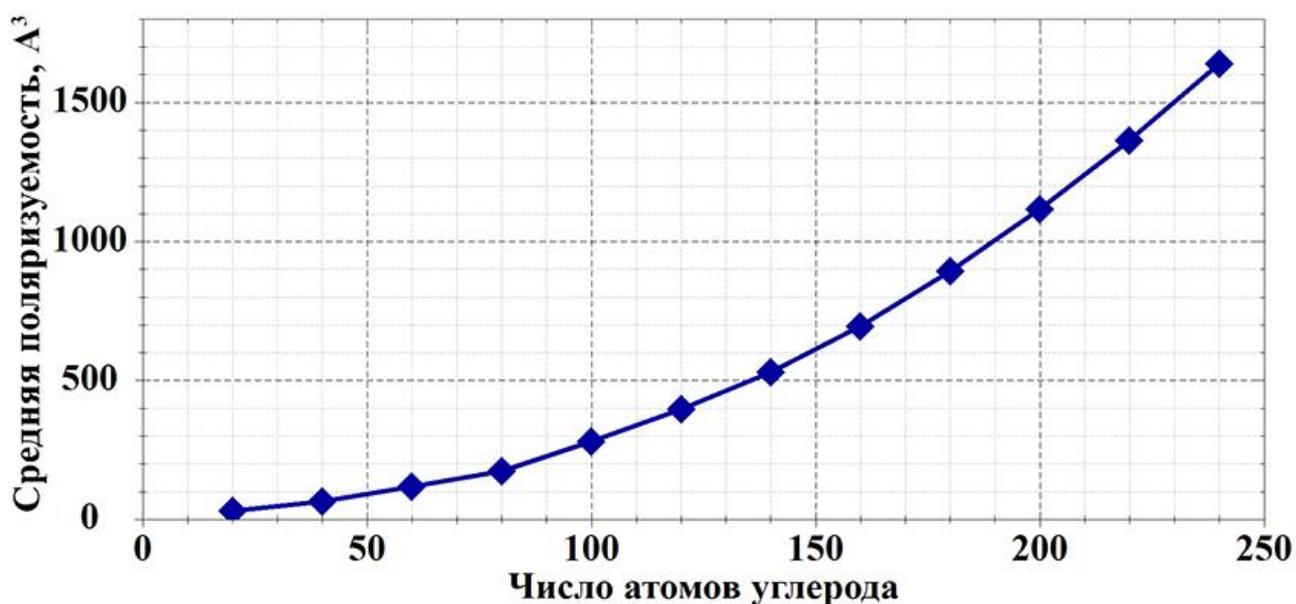


Рисунок 2.2. Рассчитанные значения средней поляризуемости для зигзагообразных нанотрубок различной длины

Из анализа полученных результатов видно, что с увеличением длины нанотрубки степень поляризуемости возрастает нелинейно. Таким образом, для аппроксимации значений средней поляризуемости для нанотрубок большой длины необходимо использовать функцию нелинейной регрессии [131]:

$$y = b_0 + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3, \quad (2.3)$$

где коэффициенты  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  и  $b_3$  определяются из системы уравнений:

$$\begin{cases} \sum y_i = b_0n + b_1 \sum x_i + b_2 \sum x_i^2 + b_3 \sum x_i^3 \\ \sum y_i x_i = b_0 \sum x_i + b_1 \sum x_i^2 + b_2 \sum x_i^3 + b_3 \sum x_i^4 \\ \sum y_i x_i^2 = b_0 \sum x_i^2 + b_1 \sum x_i^3 + b_2 \sum x_i^4 + b_3 \sum x_i^5 \\ \sum y_i x_i^3 = b_0 \sum x_i^3 + b_1 \sum x_i^4 + b_2 \sum x_i^5 + b_3 \sum x_i^6 \end{cases}, \quad (2.4)$$

где  $n$  – число известных значений  $x$  и  $y$ .

С помощью компьютерного моделирования на основе рассчитанных значений средней поляризуемости для 12 «колец» была получена аппроксимационная функция для оценки значений средней поляризуемости зигзагообразных нанотрубок (5,0) большой длины:

$$y = 21,387154 + 0,077452x + 0,022351x^2 + 0,000023x^3, \quad (2.5)$$

где  $x$  – число атомов в углеродной нанотрубке ( $x \geq 20$ ).

С помощью полученной функции (2.5) были рассчитаны значения средней поляризуемости для нанотрубок большей длины. Полученные результаты представлены в таблице 2.2 и на рисунке 2.3.

Таблица 2.2. Экстраполированные значения средней поляризуемости для зигзагообразных нанотрубок большой длины

Число «колец»	Число атомов углерода	Длина нанотрубки, Å	Средняя поляризуемость, Å <sup>3</sup>
13	260	54,22	1956,700
14	280	58,50	2300,288
15	300	62,78	2677,213
16	320	67,06	3088,578
17	340	71,34	3535,488
18	360	75,62	4019,047
19	380	79,90	4540,359
20	400	84,18	5100,528

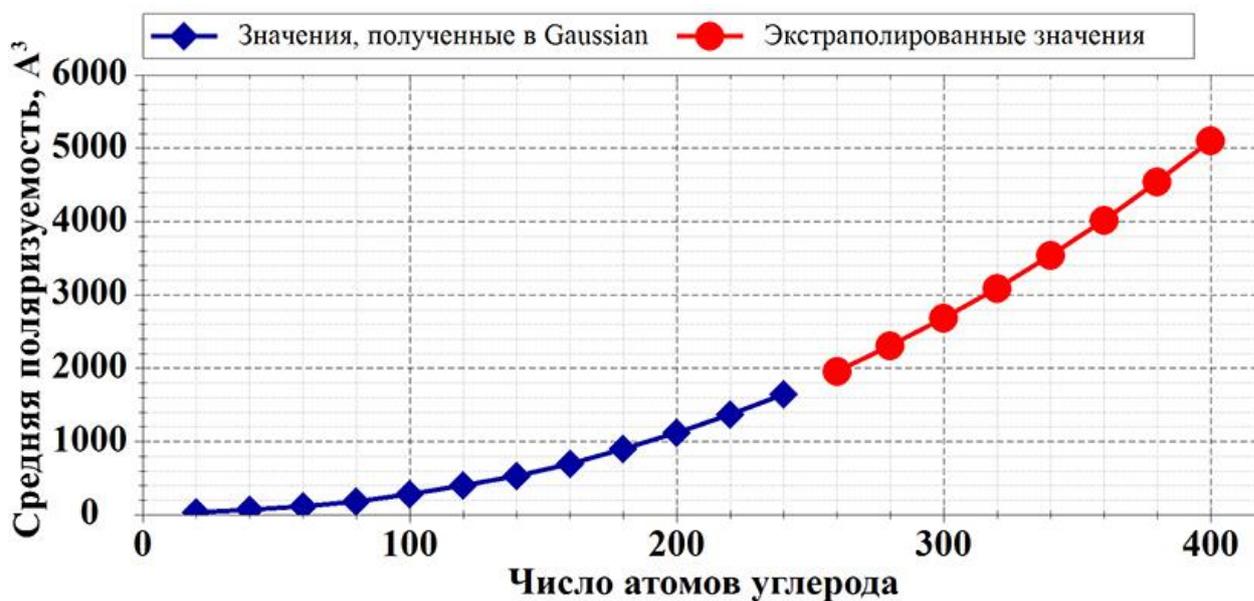


Рисунок 2.3. Рассчитанные и экстраполированные значения средней поляризуемости для зигзагообразных нанотрубок различной длины

Оценка погрешности полученной функции аппроксимации проводилась с помощью формулы:

$$b = \left| \frac{y_{\phi} - y_{\varepsilon}}{y_{\phi}} \right| \cdot 100\%, \quad (2.6)$$

где  $y_{\phi}$  - полученные в результате численного моделирования значения средней поляризуемости из таблицы 1.1,  $y_{\varepsilon}$  – рассчитанные по формуле (2.5) значения средней поляризуемости для соответствующего числа атомов. Полученные данные по погрешности представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Относительная погрешность полученной функции аппроксимации средней поляризуемости зигзагообразных нанотрубок

Число колец	Число атомов	$y_{\phi}, A^3$	$y_{\varepsilon}, A^3$	Относительная погрешность, %
1	20	28,852	32,061	11,122
2	40	64,929	61,719	4,944
3	60	117,516	111,466	5,148
4	80	173,391	182,406	5,199
5	100	278,530	275,642	1,037
6	120	395,105	392,280	0,715
7	140	527,859	533,422	1,054
8	160	694,752	700,173	0,780
9	180	892,838	893,637	0,089
10	200	1116,531	1114,918	0,144
11	220	1362,969	1365,119	0,158
12	240	1637,829	1645,345	0,459

По данным из таблицы 1.3 видно, что погрешность предложенной функции аппроксимации варьируется от 11 до 5 % (от 20 до 80 атомов в структуре) для коротких нанотрубок и составляет менее 1% для более длинных нанотрубок (от 100 и более атомов в структуре). При этом среднее значение погрешности для всех 12 рассчитанных длин нанотрубок составляет 2,57 %.

Таким образом, по результатам применения полученной аппроксимирующей функции для оценки средней поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок и на основании данных о погрешности расчётов можно сделать вывод, что средняя поляризуемость одностенных углеродных зигзагообразных нанотрубок большой длины может быть качественно

экстраполирована с использованием аппроксимирующей функции нелинейной регрессии.

### 2.1.2 Расчёт поляризуемости фуллеренов

Мы рассмотрели 12 видов фуллеренов, содержащих в структуре различное число атомов углерода. Конкретные геометрические модели структур фуллеренов с различной симметрией были взяты из онлайн-базы изомеров фуллеренов [132]. Для каждого варианта были рассчитаны компоненты тензора поляризуемости (2.1), по которым была вычислена средняя поляризуемость (2.2). Структуры и полученные значения средней поляризуемости фуллеренов различного вида представлены в таблице 2.4 и на рисунке 2.4.

Таблица 2.4. Модели структур и значения средней поляризуемости для фуллеренов разного размера с указанием типа симметрии

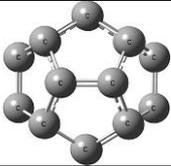
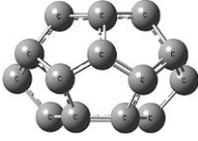
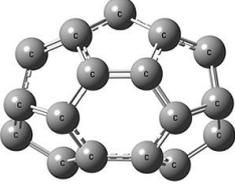
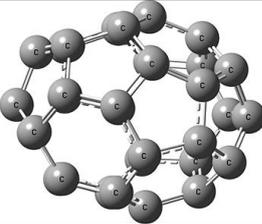
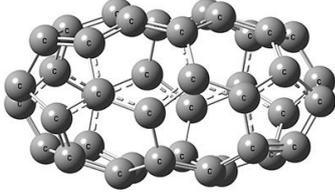
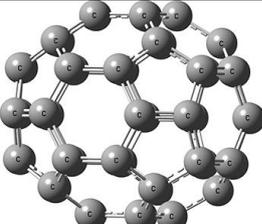
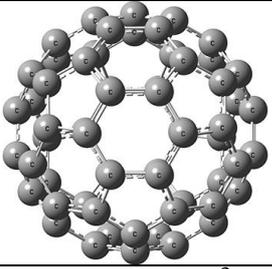
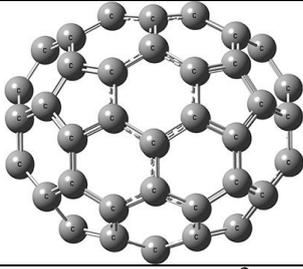
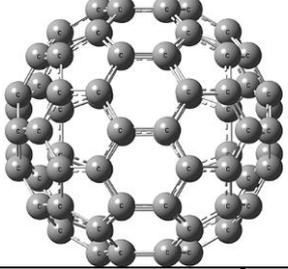
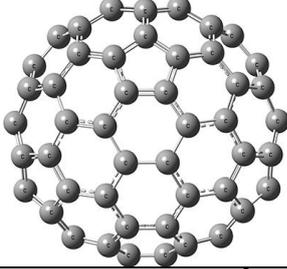
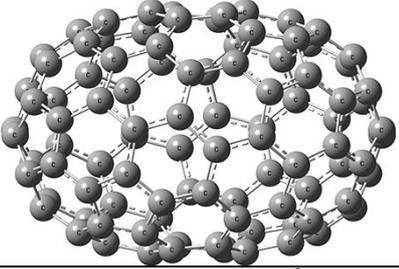
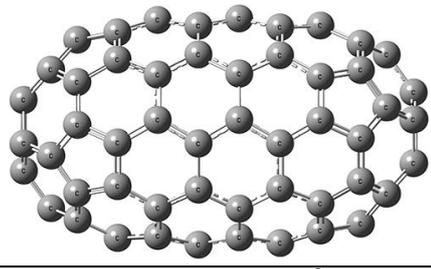
<b>C<sub>20</sub>-I<sub>h</sub></b>	<b>C<sub>24</sub>-D<sub>6d</sub></b>
	
$b=20,983 \text{ \AA}^3$	$b=26,584 \text{ \AA}^3$
<b>C<sub>30</sub>-C<sub>2v</sub></b>	<b>C<sub>32</sub>-D<sub>3</sub></b>
	
$b=33,429 \text{ \AA}^3$	$b=35,102 \text{ \AA}^3$
<b>C<sub>40</sub>-D<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>50</sub>-D<sub>5h</sub></b>
	
$b=50,815 \text{ \AA}^3$	$b=58,338 \text{ \AA}^3$

Таблица 2.4. Модели структур и значения средней поляризуемости для фуллеренов разного размера с указанием типа симметрии (продолжение)

<b>C<sub>60</sub>-I<sub>h</sub></b>	<b>C<sub>70</sub>-D<sub>5h</sub></b>
	
$b=65,848 \text{ \AA}^3$	$b=82,359 \text{ \AA}^3$
<b>C<sub>80</sub>-D<sub>5h</sub></b>	<b>C<sub>90</sub>-C<sub>2v</sub></b>
	
$b=105,744 \text{ \AA}^3$	$b=112,234 \text{ \AA}^3$
<b>C<sub>96</sub>-D<sub>2-1</sub></b>	<b>C<sub>100</sub>-D<sub>5d</sub></b>
	
$b=123,013 \text{ \AA}^3$	$b=129,132 \text{ \AA}^3$

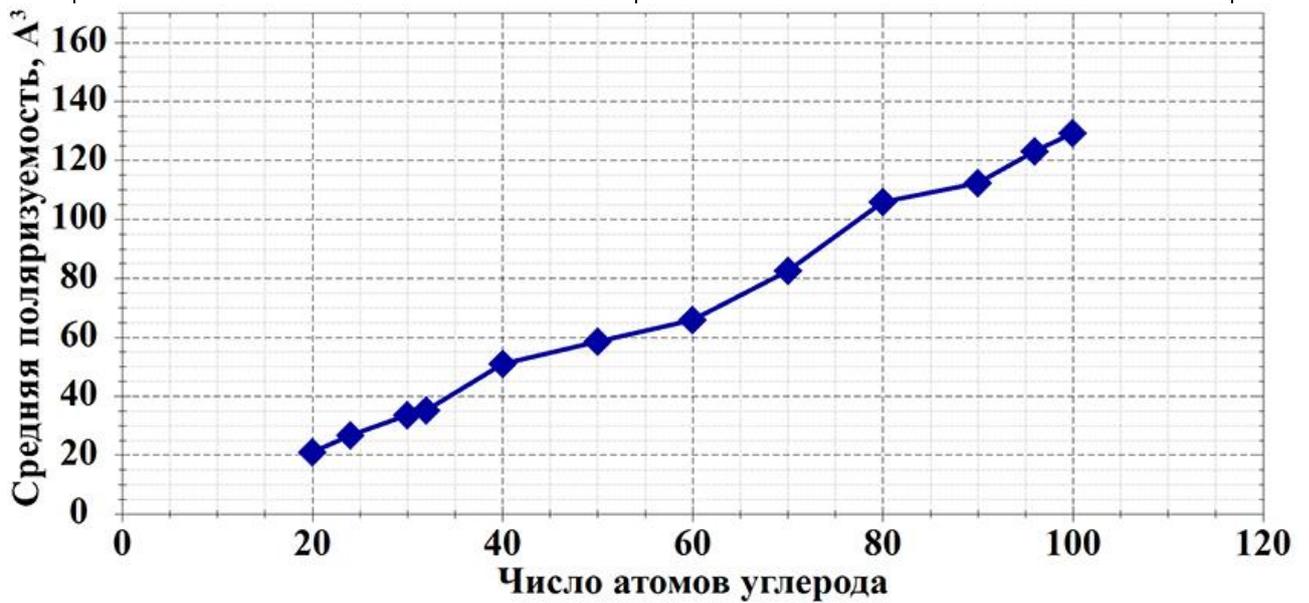


Рисунок 2.4. Рассчитанные значения средней поляризуемости для фуллеренов разного размера

По полученным результатам видно, что с увеличением числа атомов в структуре фуллерена значение средней поляризуемости возрастает линейно. Для аппроксимации значений средней поляризуемости для высших фуллеренов большого размера необходимо использовать функцию линейной регрессии, в которой коэффициенты регрессии рассчитываются с использованием метода наименьших квадратов [131]:

$$y = b_0 + b_1 x, \quad (2.7)$$

где

$$b_0 = \frac{\sum y_i \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i}, \quad (2.8)$$

$$b_1 = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i}, \quad (2.9)$$

$x_i$  – число атомов в  $i$ -той рассмотренной структуре фуллерена,  $y_i$  – рассчитанное значение средней поляризуемости для  $i$ -того фуллерена,  $n$  – число рассмотренных структур фуллеренов.

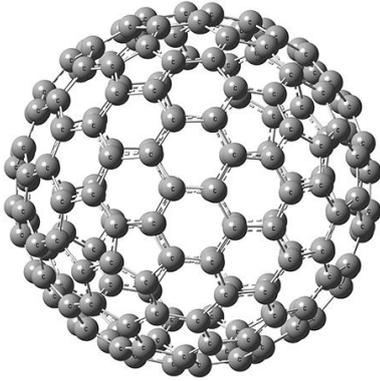
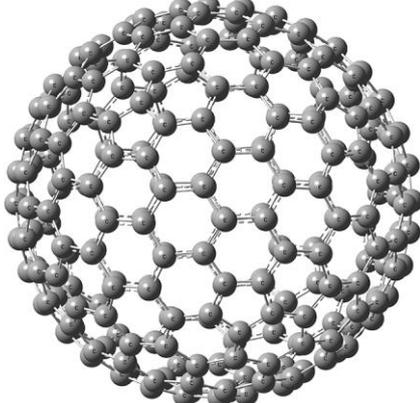
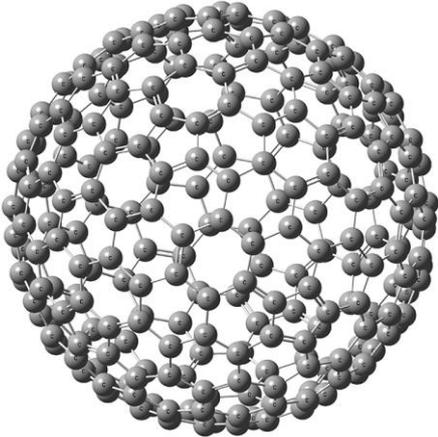
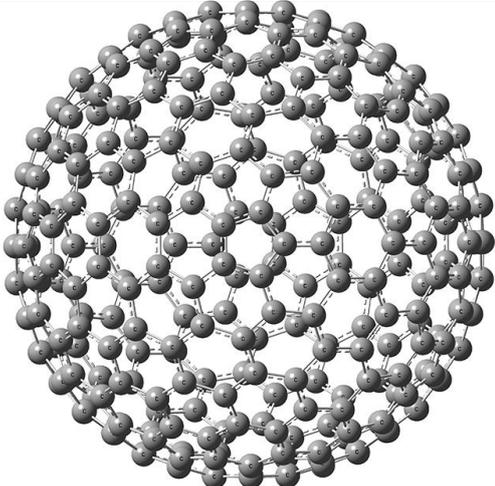
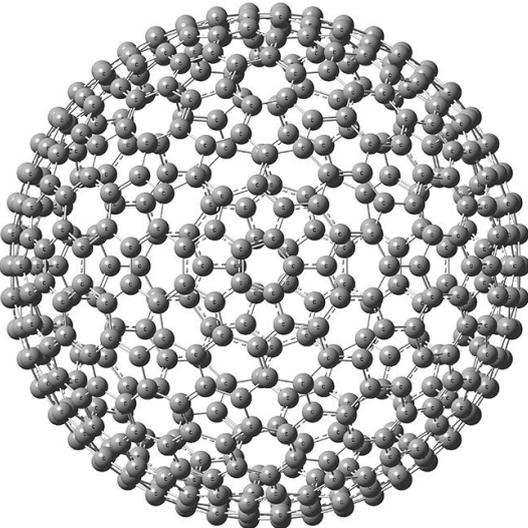
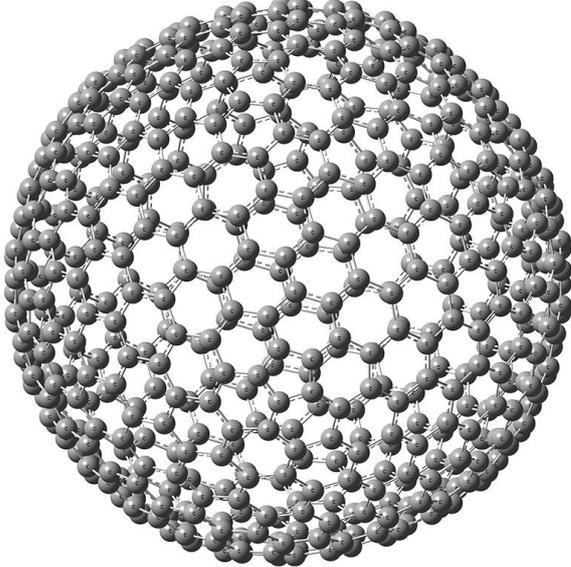
С помощью компьютерного моделирования на основе рассчитанных значений средней поляризуемости для 12 фуллеренов различного размера была получена аппроксимирующая функция для оценки значений средней поляризуемости высших фуллеренов большого размера:

$$y = -7,034122 + 1.341025x, \quad (2.10)$$

где  $x$  – число атомов в структуре фуллерена ( $x \geq 20$ ).

С помощью полученной функции (2.10) были рассчитаны значения средней поляризуемости для высших фуллеренов большого размера. Полученные результаты представлены в таблице 2.5 и на рисунке 2.5.

Таблица 2.5. Модели структур и экстраполированные значения средней поляризуемости для фуллеренов большого размера

<p style="text-align: center;"><b>C<sub>180</sub></b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>C<sub>240</sub></b></p> 
<p style="text-align: center;"><math>b = 234,350 \text{ \AA}^3</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>b = 314,812 \text{ \AA}^3</math></p>
<p style="text-align: center;"><b>C<sub>260</sub></b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>C<sub>320</sub></b></p> 
<p style="text-align: center;"><math>b = 341,632 \text{ \AA}^3</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>b = 422,094 \text{ \AA}^3</math></p>
<p style="text-align: center;"><b>C<sub>500</sub></b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>C<sub>560</sub></b></p> 
<p style="text-align: center;"><math>b = 663,478 \text{ \AA}^3</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>b = 743,940 \text{ \AA}^3</math></p>

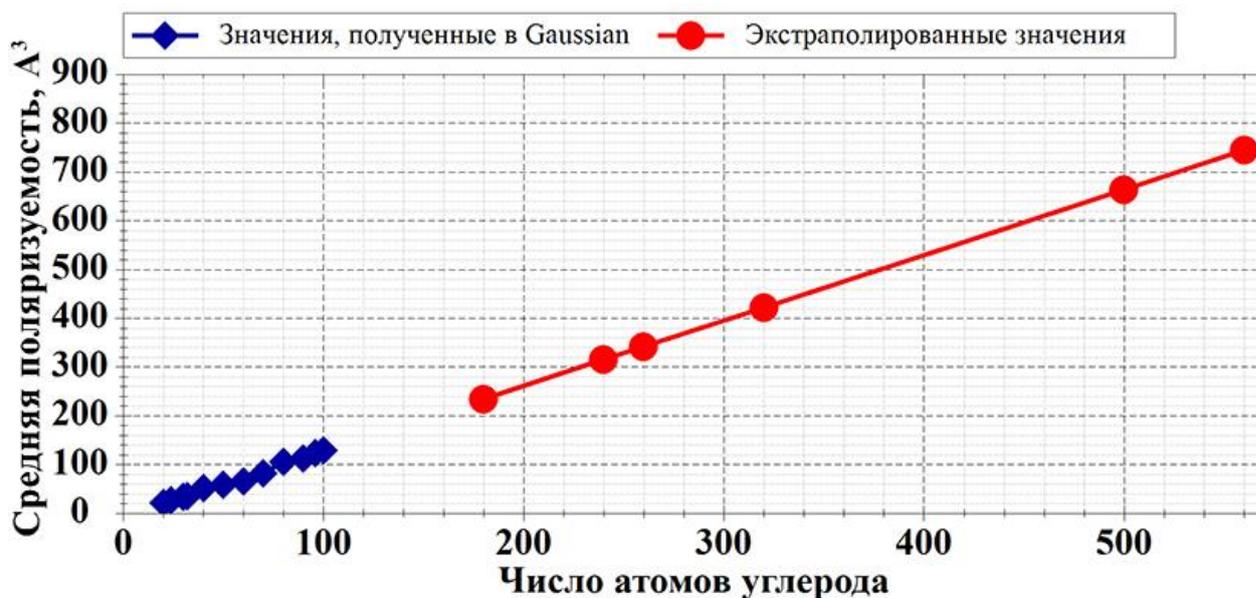


Рисунок 2.5. Рассчитанные и экстраполированные значения средней поляризуемости для фуллеренов различного размера

Оценка погрешности полученной функции аппроксимации проводилась с помощью формулы (2.6). Полученные данные по погрешности представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Относительная погрешность полученной функции аппроксимации средней поляризуемости фуллеренов различного размера

Вид фуллерена	Число атомов	$u_{\text{ф}}, \text{Å}^3$	$u_{\text{э}}, \text{Å}^3$	Относительная погрешность, %
$\text{C}_{20}\text{-I}_h$	20	20,983	19,786	5,705
$\text{C}_{24}\text{-D}_{6d}$	24	26,584	25,150	5,394
$\text{C}_{30}\text{-C}_{2v}$	30	33,429	33,197	0,694
$\text{C}_{32}\text{-D}_3$	32	35,102	35,879	2,214
$\text{C}_{40}\text{-D}_2$	40	50,815	46,607	8,281
$\text{C}_{50}\text{-D}_{5h}$	50	58,338	60,017	2,878
$\text{C}_{60}\text{-I}_h$	60	65,848	73,427	11,510
$\text{C}_{70}\text{-D}_{5h}$	70	82,359	86,838	5,438
$\text{C}_{80}\text{-D}_{5h}$	80	105,744	100,248	5,197
$\text{C}_{90}\text{-C}_{2v}$	90	112,234	113,658	1,269
$\text{C}_{96}\text{-D}_{2-1}$	96	123,013	121,704	1,064
$\text{C}_{100}\text{-D}_{5d}$	100	129,132	127,068	1,598

По данным из таблицы 2.6 видно, что погрешность предложенной функции аппроксимации (2.10) варьируется от 0,7 до 11,5 % для фуллеренов разного размера. При этом среднее значение погрешности для всех 12 рассчитанных фуллеренов составляет 4,27 %.

Для оценки точности расчёта поляризуемости функционалом B3LYP/6-31G(d) рассмотрим известные экспериментальные данные по исследованию средней поляризуемости фуллеренов. В частности, в работе [133] с помощью метода отклонения молекулярного пучка произведена экспериментальная оценка величины средней поляризуемости фуллерена  $C_{60}$  ( $76.5 \pm 8.0 \text{ \AA}^3$ ), а в исследовании [134] с использованием той же техники экспериментальная оценка величины средней поляризуемости фуллерена  $C_{70}$  ( $102 \pm 14 \text{ \AA}^3$ ). Таким образом, можно заметить, что полученные с помощью функции (2.10) значения средней поляризуемости фуллеренов  $C_{60}$  (73,427) и  $C_{70}$  (86,838) имеют меньшее отклонение от установленных экспериментально интервалов средней поляризуемости для  $C_{60}$  и  $C_{70}$ , чем рассчитанные функционалом B3LYP/6-31G(d) значения.

Основываясь на полученных результатах применения аппроксимирующей функции для оценки средней поляризуемости фуллеренов с учётом данных о погрешности аппроксимации и сравнения с экспериментальными данными, можно сделать вывод, что средняя поляризуемость высших фуллеренов большого размера может быть качественно экстраполирована с использованием аппроксимирующей функции линейной регрессии.

## **2.2 Низшие диамантоиды как аппроксимирующие модели модифицированных наноалмазов большого размера**

На примере расчёта средней поляризуемости углеродных нанотрубок и фуллеренов было показано, что параметры углеродных наноструктур больших размеров могут быть качественно аппроксимированы на основе полученных результатов для структур меньшего размера. Исследуемые в экспериментальных

работах молекулярные комплексы НА с лекарственными и другими биологическими веществами в большинстве случаев были получены в результате адсорбции в растворах. В основе комплексообразования в результате адсорбции лежит супрамолекулярное взаимодействие между молекулами. Супрамолекулярная химия — область химии, исследующая супрамолекулярные структуры (ансамбли, состоящие из двух и более молекул, удерживаемых вместе посредством межмолекулярных нековалентных взаимодействий) [10,70]. Основные типы нековалентных взаимодействий, формирующих супрамолекулярные структуры: ионные, ион-дипольные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные взаимодействия и водородные связи [10].

В результате адсорбции в растворах между частицами НА и загружаемым на их поверхности веществом образуются водородные связи. Водородная связь — это форма ассоциации между электроотрицательным атомом «В» и атомом водорода Н, связанным ковалентно с другим электроотрицательным атомом «А». В качестве электроотрицательных атомов «А» и «В» могут выступать азот, кислород или фтор [15, 135]. При этом атом «В» является акцептором водородной связи, ковалентная группа А-Н донором водородной связи, а полностью структура А-Н...В называется водородным мостиком [135].

Спектроскопические исследования показали, что химические связи и электронное строение молекул, соединяемых водородным мостиком А-Н...В, претерпевают характерные изменения. При образовании водородного мостика сильно изменяются частота, ширина и интенсивность спектральной полосы, характерной для колебаний группы А-Н, полоса поглощения в электронном спектре в ряде случаев значительно смещается в длинноволновую сторону [13,15].

В супрамолекулярной химии водородные связи вездесущи. Например, водородные связи определяют уникальные свойства воды [136], общую форму многих белков, распознавание субстратов многочисленными ферментами и структуру двойной спирали ДНК [10]. Водородные связи заметно усиливают ассоциацию молекул в твердой либо жидкой фазе, что приводит, соответственно, к повышению температуры плавления или кипения [137].

Для исследования возможности комплексообразования между НА и биомолекулами необходимо моделирование молекулярной структуры комплекса и расчёт колебательных спектров для анализа частотных сдвигов, позволяющих определить образование межмолекулярных водородных связей. Используемые в практических экспериментах НА обычно имеют размер от 5 нм [6,75,76] и состоят из более 1000 атомов, что делает весьма затруднительным компьютерное моделирование взаимодействия реального НА с другими молекулами на уровне изучения возможности образования межмолекулярных связей. В связи с этим встаёт вопрос о возможности использования в качестве аппроксимирующих моделей алмазоподобных соединений небольшого размера, которые по своим характеристикам и возможностям межмолекулярного взаимодействия были бы сходны с НА больших размеров.

В виде такой аппроксимирующей модели мы предлагаем рассмотреть диамантоид наименьшего размера — адамантан  $C_{10}H_{16}$ . Выбор адамантана обусловлен тем, что атомы углерода в его молекулярной структуре расположены в такой же последовательности, как и в кристаллической решётке алмаза, т.е. углеродная решётка адамантана (рисунок 2.1) является базовым «строительным» элементом для алмазоподобных соединений большего размера [49,50]. Помимо этого, молекула адамантана обладает высокой степенью симметрии ( $T_d$ ), 4 атома углерода, находящиеся в позициях 1, 3, 5 и 7 (рисунок 2.6), называются узловыми и являются эквивалентными. Остальные атомы углерода в решётке адамантана называются мостиковыми и также являются эквивалентными [49].

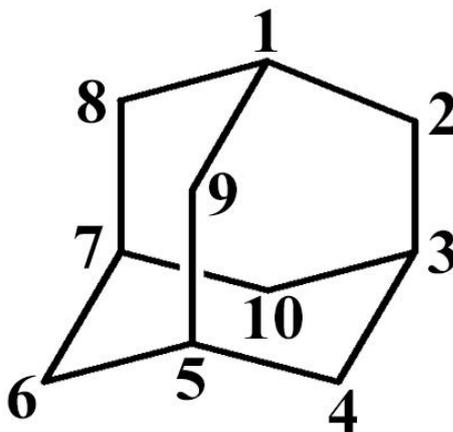


Рисунок 2.6. Структура углеродной решётки адамантана

По причине использования в биофизических и биохимических экспериментах НА с различной функционализацией поверхности наиболее актуальным было бы рассмотреть реальные синтезированные объекты на основе адамантана, содержащие в своей структуре различные функциональные группы. При этом, как было отмечено в предыдущей главе, на текущий момент наиболее популярными для использования в сфере адресной доставки с целью адсорбционной иммобилизации веществ на поверхность НА являются карбоксильные (COOH) группы [98]. Поэтому поиск объекта, качественно аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы и позволяющего существенно облегчить теоретические исследования их взаимодействия с различными биомолекулами, является очень актуальной задачей.

В качестве такого аппроксимирующего объекта мы предлагаем использовать 1,3,5,7-адамантантетракарбовую кислоту (АТКК) [138] -  $C_{14}H_{16}O_8$  (рисунок 2.7). Структура АТКК получена путём замещения в структуре адамантана атомов водорода при четырёх узловых атомах углерода (1,3,5,7) на четыре карбоксильные группы.

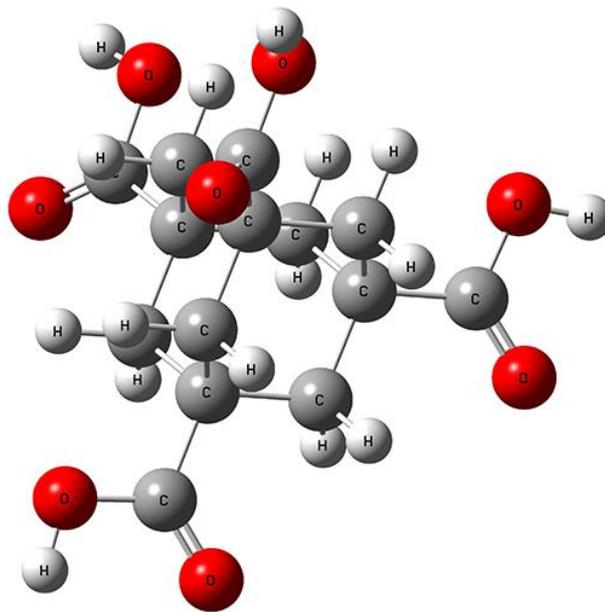


Рисунок 2.7. Структура молекулы 1,3,5,7-адамантантетракарбовой кислоты (АТКК)  $C_{14}H_{16}O_8$

Таким образом, главной целью данной главы является изучение возможности использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера, с помощью молекулярного моделирования структур алмазоподобных соединений различного размера и их комплексов с биомолекулами на основе сравнительного анализа рассчитанных ИК спектров.

Аналогично расчётам поляризуемости все процедуры молекулярного моделирования проводились с использованием программного комплекса Gaussian 09 [125]. Оптимизация геометрической структуры и расчёт спектров молекул и комплексов осуществлялись на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [110] с использованием функционала B3LYP [114] и базисного набора 6-31G(d).

### **2.2.1 Расчёт и анализ ИК спектров одиночных молекул алмазоподобных наночастиц**

Для оценки возможности использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы большого размера, нами были рассмотрены следующие объекты: модель адамантана с полным замещением всех атомов водорода в структуре на карбоксильные группы -  $C_{26}H_{16}O_{32}$  (рисунок 2.8а), модели членов гомологического ряда низших диамондоидов с замещением четырёх атомов водорода при узловых атомах углерода на 4 карбоксильные группы по аналогии с молекулой АТКК – диамантана  $C_{18}H_{20}O_8$  (рисунок 2.8б) и двух структурных изомеров тетрамантана  $C_{26}H_{28}O_8$ , т.н. анти-тетрамантана (рисунок 2.8в) и изо-тетрамантана (рисунок 2.8г) [49,50].

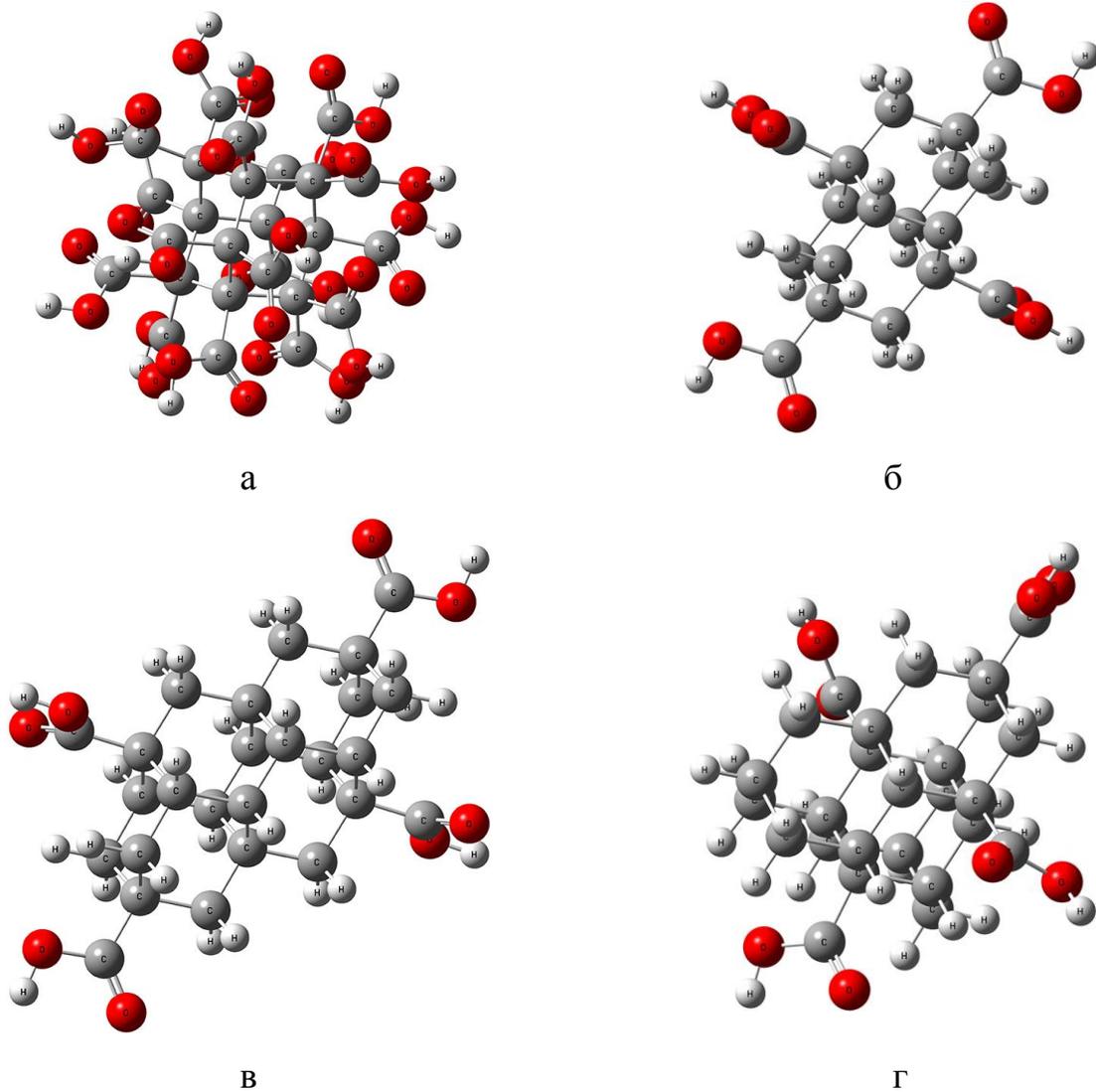


Рисунок 2.8. Структура молекул адамантана с 16 карбоксильными группами  $C_{26}H_{16}O_{32}$  (а), диамантана  $C_{18}H_{20}O_8$  (б), анти-тетрамантана (в) и изо-тетрамантана (г)  $C_{26}H_{28}O_8$ , содержащих на своей поверхности 4 карбоксильные группы

Помимо представителей гомологического ряда низших диамондоидов нами также была рассмотрена модель гидрированного наноалмаза октаэдрической формы размером 1 нм -  $C_{88}H_{64}O_8$ , содержащего 4 карбоксильные группы на своей поверхности (рисунок 2.9).

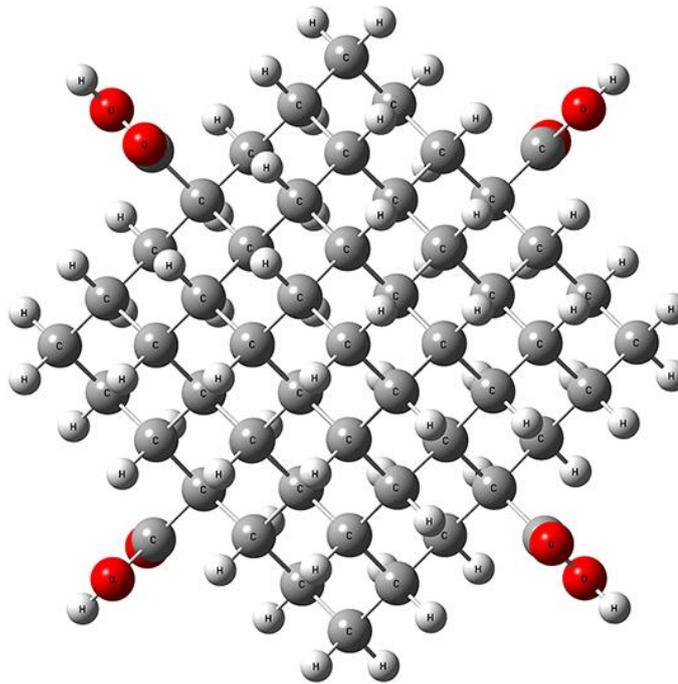


Рисунок 2.9. Структура молекулы гидрированного наноалмаза октаэдрической формы  $C_{88}H_{64}O_8$ , содержащего на своей поверхности 4 карбоксильные группы

Для каждого из указанных соединений нами были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры.

Для учёта ангармонизма во взаимодействии и, соответственно, снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными нами были использованы масштабирующие множители для всех рассчитанных частот: 0,8742 (диапазон 0 — 1000  $cm^{-1}$ ); 0,9306 (диапазон 1000 — 2000  $cm^{-1}$ ); 0,956 (диапазон выше 2000  $cm^{-1}$ ).

На рисунке 2.10 представлены рассчитанные ИК спектры всех указанных соединений, а также экспериментальный ИК спектр порошка карбоксилированных НА, полученный совместно с коллегами из лаборатории лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур (руководитель Т. А. Доленко) физического факультета Московского государственного университета (рисунок 2.10).

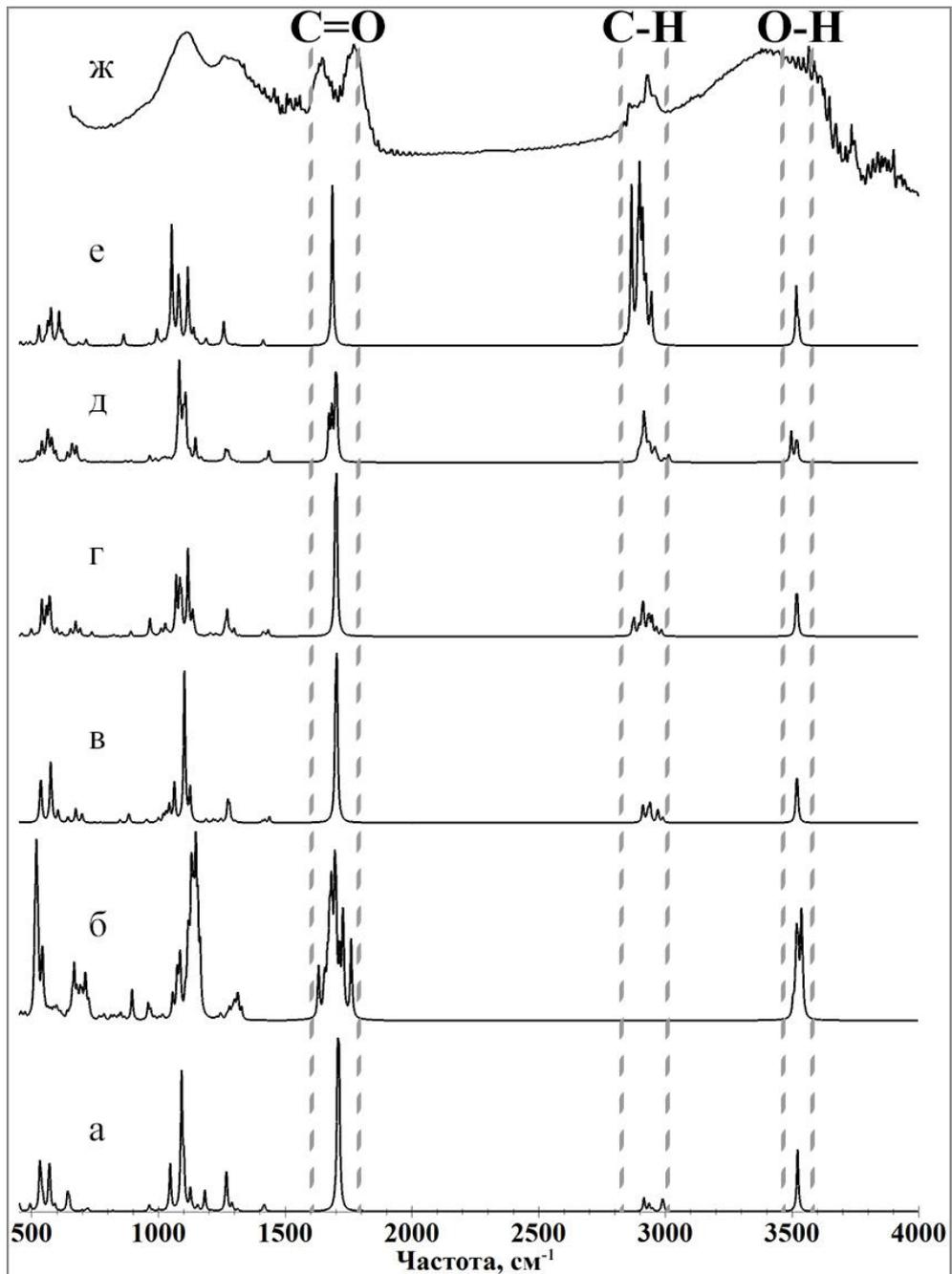


Рисунок 2.10. Рассчитанные ИК спектры АТКК (а), адамантана с 16 карбоксильными группами на поверхности (б), диамантана (в), анти-тетрамантана (г), изо-тетрамантана (д) и наноалмаза диаметром 1 нм (е), содержащих 4 карбоксильные группы, и экспериментальный ИК спектр порошка карбоксилированных НА (ж)

В рассчитанных ИК спектрах (рисунок 2.10) можно выделить три области для анализа.

Область в районе  $1700\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связей  $\text{C}=\text{O}$  в карбоксильных группах. В спектре модели адамантана с 16 карбоксильными группами (рисунок 2.10б) пик в данной области имеет большую ширину, что объясняется наличием большего числа карбоксильных групп на поверхности, чем в остальных рассматриваемых объектах. В экспериментальном ИК спектре (рисунок 2.10ж) наблюдается раздвоение пика в этой области, что вызвано образованием водородных связей в исследуемом образце.

Вторая интересующая область, от  $2900$  до  $3000\text{ см}^{-1}$ , связана с валентными симметричными и антисимметричными колебаниями связей  $\text{C}-\text{H}$ . Можно заметить расширение пиков в данной области и увеличение их интенсивности с увеличением размера частицы. При этом в спектре модели адамантана с 16 карбоксильными группами (рисунок 2.10б) нет пиков в данной области, что вызвано отсутствием связей  $\text{C}-\text{H}$  в структуре в связи с полным замещением атомов водорода на карбоксильные группы. В ИК спектре порошка карбоксилированных НА (рисунок 2.10ж) достаточно хорошо видны пики в данной области, что говорит о наличии на поверхности исследуемого образца большого количества атомов водорода помимо карбоксильных групп.

Третья область, около  $3523\text{ см}^{-1}$ , соответствует валентным колебаниям связей  $\text{O}-\text{H}$  в карбоксильных группах. В экспериментальном спектре (рисунок 2.10ж) данная область имеет широкие границы, что вызвано участием  $\text{OH}$ -групп в образовании большого количества водородных связей в агрегатах молекул в исследуемом образце.

Для оценки согласованности границ выделенных областей в рассчитанном ИК спектре АТКК с соответствующими областями в полученных ИК спектрах алмазоподобных наночастиц большего размера проанализируем представленные в таблице 2.7 данные. В первом столбце таблицы 2.7 указаны наименования рассмотренных алмазоподобных наночастиц, во втором, третьем и четвёртом - границы трёх выделенных в ИК спектрах областей в  $\text{см}^{-1}$ , соответствующих валентным колебаниям связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}-\text{H}$  и  $\text{O}-\text{H}$  соответственно.

Таблица 2.7. Границы областей в рассчитанных ИК спектрах рассмотренных одиночных молекул алмазоподобных наночастиц, модифицированных карбоксильными группами

Наименование частицы	$\nu(\text{C}=\text{O}), \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{C}-\text{H}), \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{O}-\text{H}), \text{cm}^{-1}$
АТКК	1700-1720	2915-2995	3523
Адамантан-16СООН	1633-1762	-	3505-3544
Диамантан-4СООН	1700-1706	2912-2991	3518-3523
Анти-тетрамантан-4СООН	1700-1705	2871-2986	3518-3523
Изо-тетрамантан-4СООН	1674-1705	2895-3017	3498-3523
Наноалмаз $\text{C}_{84}$ -4СООН	1686-1688	2842-2947	3518-3527

Области, выделенные в полученном ИК спектре АТКК, хорошо согласуются с соответствующими областями в рассчитанных ИК спектрах других рассмотренных алмазоподобных соединений и в экспериментальном ИК спектре карбоксилированных НА (рисунок 2.10), при этом процедуры расчёта равновесной геометрической конфигурации и ИК спектра АТКК требуют гораздо меньше вычислительного времени по сравнению со всеми рассмотренными алмазоподобными частицами, включая НА диаметром 1 нм.

### 2.2.2. Расчёт и анализ ИК спектров комплексов нескольких молекул АТКК

Для оценки влияния образования водородных связей на ИК спектры карбоксилированных НА нами были построены начальные молекулярные модели, определены равновесные геометрические конфигурации (рисунок 2.11) и рассчитаны ИК спектры (рисунок 2.12) комплексов из двух и пяти молекул АТКК. В молекулярных комплексах между молекулами АТКК образуются водородные связи, помеченные стрелками на рисунке 2.11.

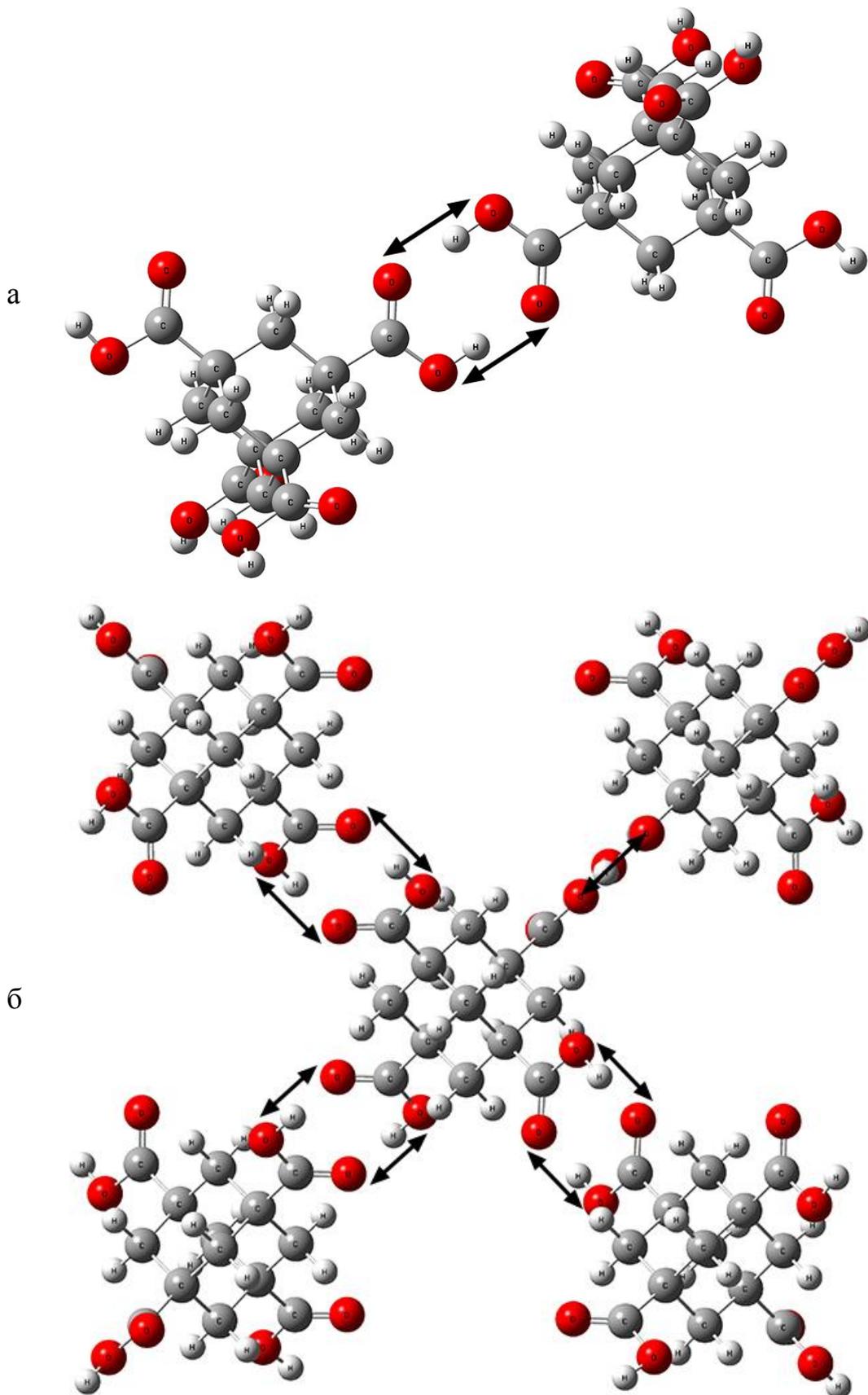


Рисунок 2.11. Структура комплексов из двух (а) и пяти (б) молекул АТКК

На рисунке 2.12 представлены рассчитанные ИК спектры всех указанных комплексов в сравнении с рассчитанным ИК спектром одной молекулы АТКК, а также с экспериментальным ИК спектром порошка карбоксилированных НА.

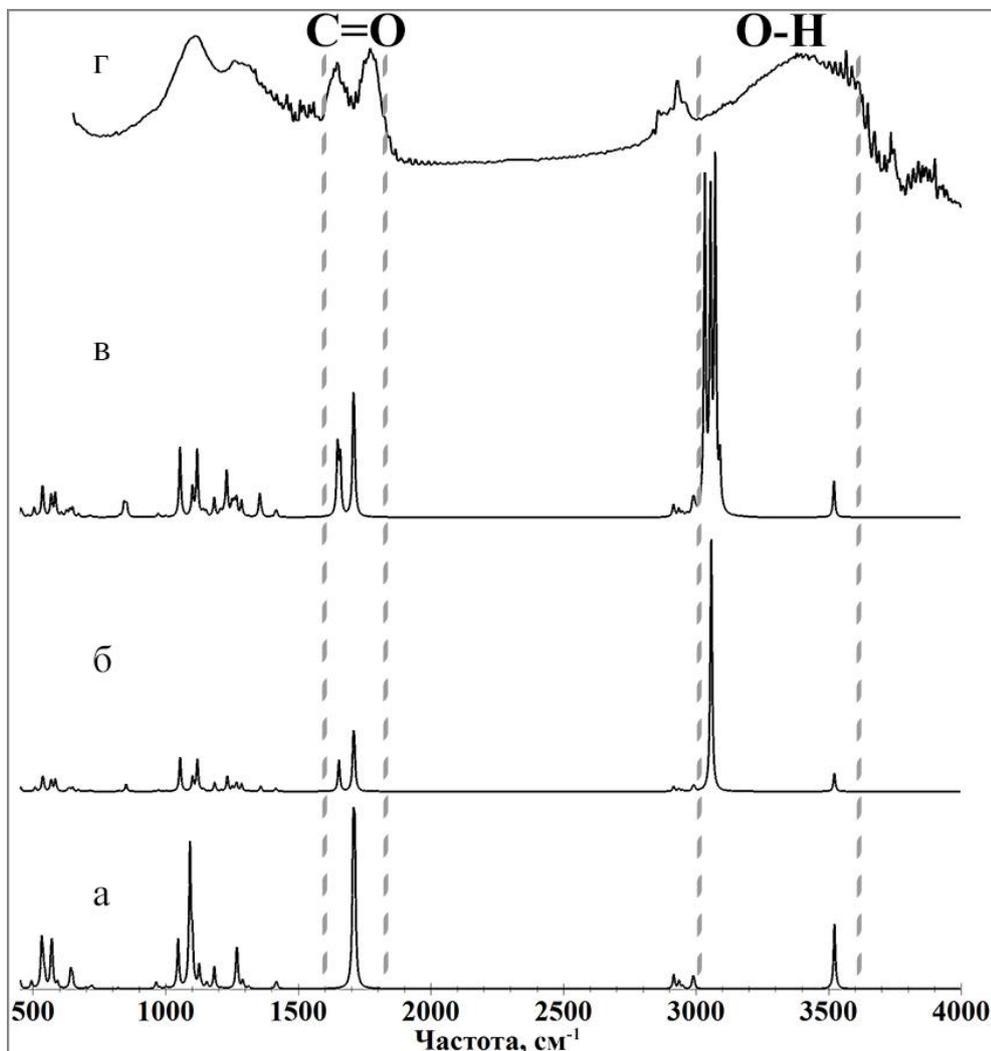


Рисунок 2.12. Рассчитанные ИК спектры АТКК (а), комплексов из двух (б) и пяти (в) молекул АТКК, экспериментальный ИК спектр порошка карбоксилированных НА (г)

В рассчитанных ИК спектрах комплексов АТКК можно заметить раздвоение пика в области валентных колебаний связей  $C=O$  в карбоксильных группах (рисунок 2.12б,в), что обусловлено образованием межмолекулярных водородных связей. В образовании участвуют ковалентные связи  $O-H$  карбоксильных групп одних молекул АТКК и атомы кислорода, связанные

двойной ковалентной связью с атомами углерода в карбоксильных группах, других молекул АТКК. Таким образом, в результате участия атомов кислорода, входящих в связи  $C=O$ , в водородном связывании, частота валентных колебаний таких связей смещается левее, образуя указанное ранее раздвоение пика, по причине того, что не все атомы кислорода в карбоксильных группах участвуют в водородном связывании. Схожую картину можно наблюдать и для области валентных колебаний  $O-H$  связей. Частота валентных колебаний  $O-H$  связей, участвующих в водородном связывании, смещается левее, при этом частота колебаний  $O-H$  связей, которые не участвуют в образовании водородных связей, остаётся неизменной (рисунок 2.12).

### **2.2.3. Расчёт и анализ ИК спектров комплексов алмазоподобных наночастиц с биомолекулами**

Для оценки возможности использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы большого размера, также необходимо провести сравнительный анализ параметров межмолекулярных связей, образующихся при супрамолекулярном взаимодействии рассмотренных алмазоподобных соединений с биомолекулами.

В качестве примеров биомолекул нами были выбраны азотистые основания, являющиеся основными структурными составляющими ДНК. В проводимых исследованиях были рассмотрены основания – аденин ( $C_5H_5N_5$ ) и тимин ( $C_5H_6N_2O_2$ ), цитозин ( $C_4H_5N_3O$ ) и гуанин ( $C_5H_5N_5O$ ), которые образуют комплементарные пары в ДНК (рисунок 2.13) с межмолекулярными водородными связями [139]. Данные соединения играют важную роль в работе живых организмов, выполняя множество биохимических функций.

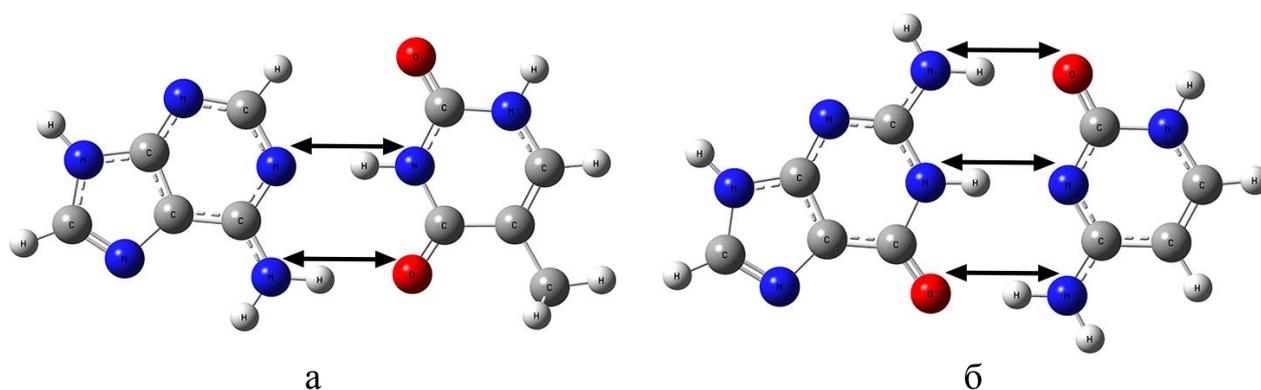


Рисунок 2.13. Комплементарные пары в ДНК: аденин-тимин (а), гуанин-цитозин (б) с обозначенными водородными связями

Рассмотрим высокочастотные области рассчитанных и экспериментальных ИК спектров аденина и тимина (рисунки 2.14 и 2.15). После проведения процедуры масштабирования частот наблюдается хорошее совпадение рассчитанных спектров с экспериментальными данными, взятыми из работы [14].

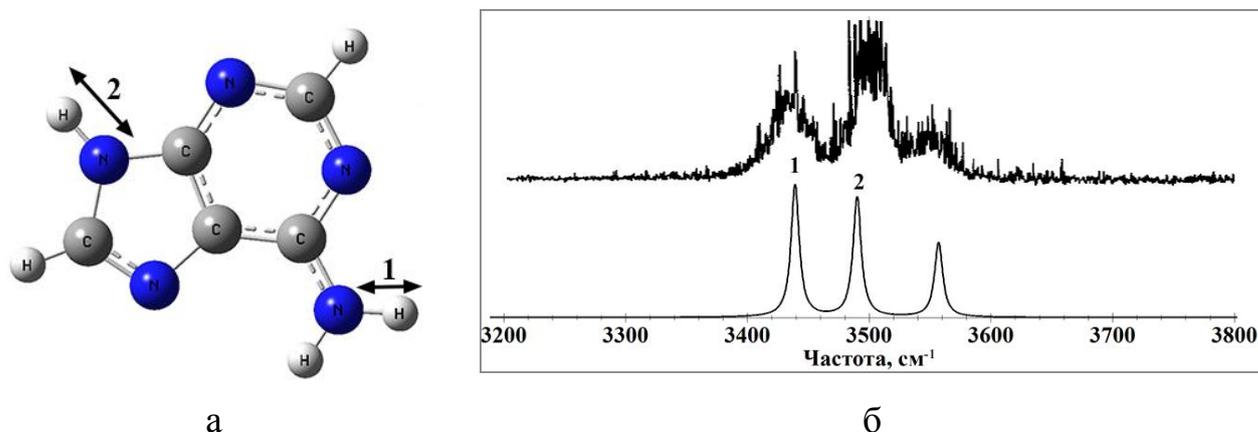


Рисунок 2.14. Структура (а) и рассчитанный ИК спектр (б) (внизу) и экспериментальный ИК спектр [14] (б) (вверху) аденина

Пик на частоте  $3439 \text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 2.14б) в рассчитанном ИК спектра аденина соответствует валентным симметричным колебаниям группы  $\text{NH}_2$ , одна из связей N-H которой при объединении аденина с тиминном в комплементарную пару участвует в образовании водородной связи между ними, а резонанс на частоте  $3490 \text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 2.14б) соответствует валентным колебаниям связи N-H, которая может участвовать в образовании водородной связи.

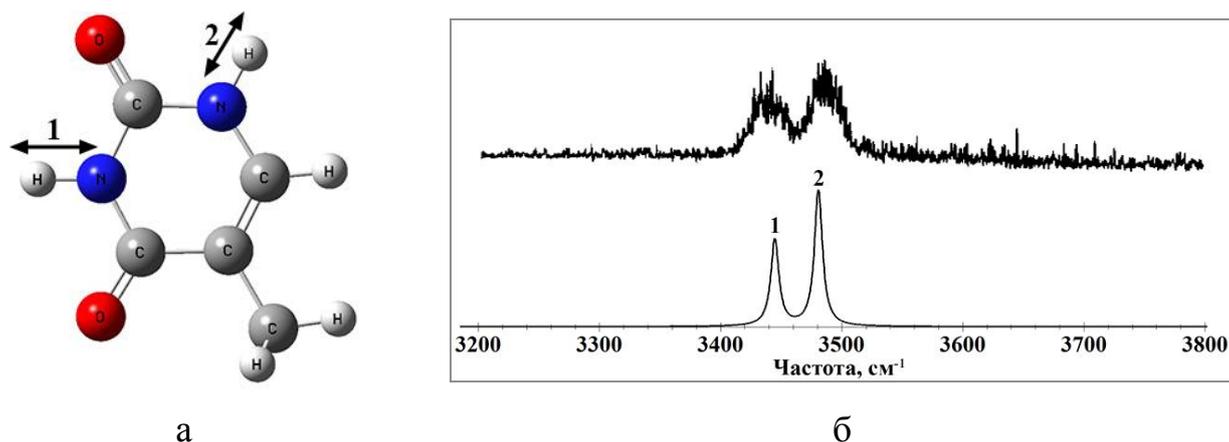


Рисунок 2.15. Структура (а) и рассчитанный ИК спектр (б) (внизу) и экспериментальный ИК спектр [14] (б) (вверху) тимина

В ИК спектре тимина резонанс на частоте  $3445\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 2.15б) соответствует валентным колебаниям связи N-H, которая при объединении тимина с аденином участвует в образовании водородной связи в комплементарной паре, а резонанс на частоте  $3481\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 2.15б) соответствует валентным колебаниям связи N-H, которая может участвовать в образовании водородной связи.

Рассмотрим высокочастотные области рассчитанных ИК спектров гуанина и цитозина (рисунки 2.16 и 2.17).

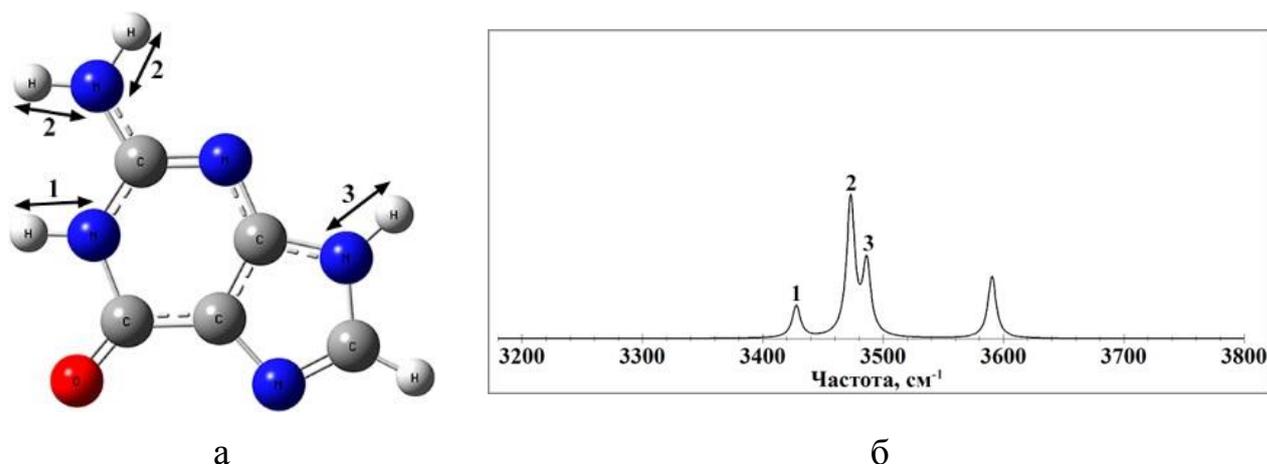


Рисунок 2.16. Структура (а) и рассчитанный ИК спектр (б) гуанина

Пики на частотах  $3428\text{ см}^{-1}$  (№1),  $3473\text{ см}^{-1}$  (№2),  $3486\text{ см}^{-1}$  (№3) в рассчитанном ИК спектре гуанина (рисунок 2.16б) соответствуют валентным колебаниям связей N-H (№1 и №3 на рисунке 2.16а) и валентным симметричным колебаниям группы  $\text{NH}_2$  (№2 на рисунке 2.16а).

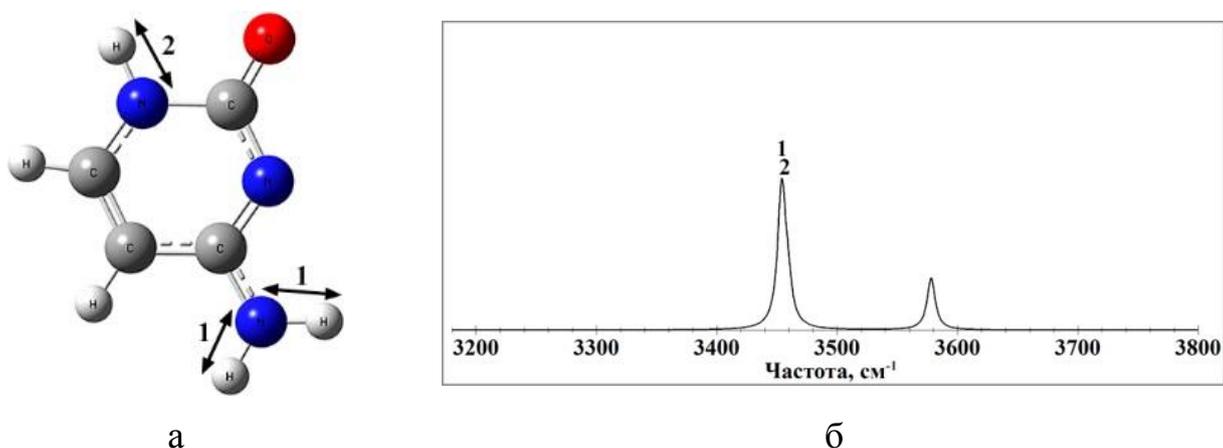
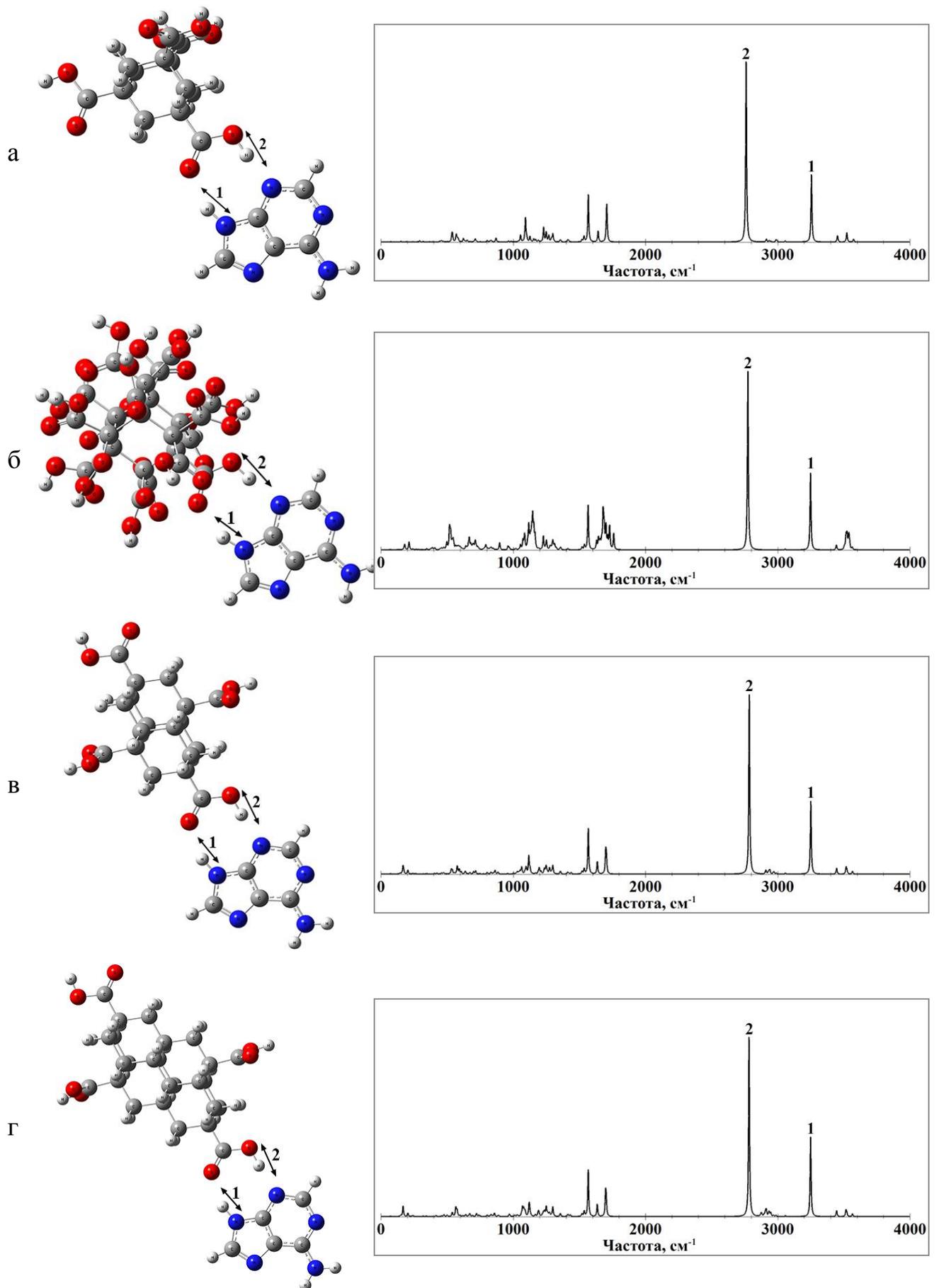


Рисунок 2.17. Структура (а) и рассчитанный ИК спектр (б) цитозина

В рассчитанном ИК спектре цитозина пик на частоте  $3454\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 2.17б) соответствует валентным симметричным колебаниям группы  $\text{NH}_2$  (№1 на рисунке 2.17а), а пик на частоте  $3459\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 2.17б) валентным колебаниям связи N-H, которые могут участвовать в образовании водородных связей.

Структуры молекул аденина и тимина позволяют рассмотреть возможность образования водородных связей с участием разного состава атомов и связей. Для возможности сравнения параметров межмолекулярных водородных связей, а именно частотных сдвигов, которые их характеризуют, нами были построены начальные молекулярные модели комплексов ранее рассмотренных алмазоподобных наночастиц с аденином и тиминном, определены их равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры.

Рассмотрим результаты моделирования взаимодействия алмазоподобных наночастиц с аденином. Полученные структуры молекулярных комплексов и рассчитанные ИК спектры представлены на рисунке 2.18.



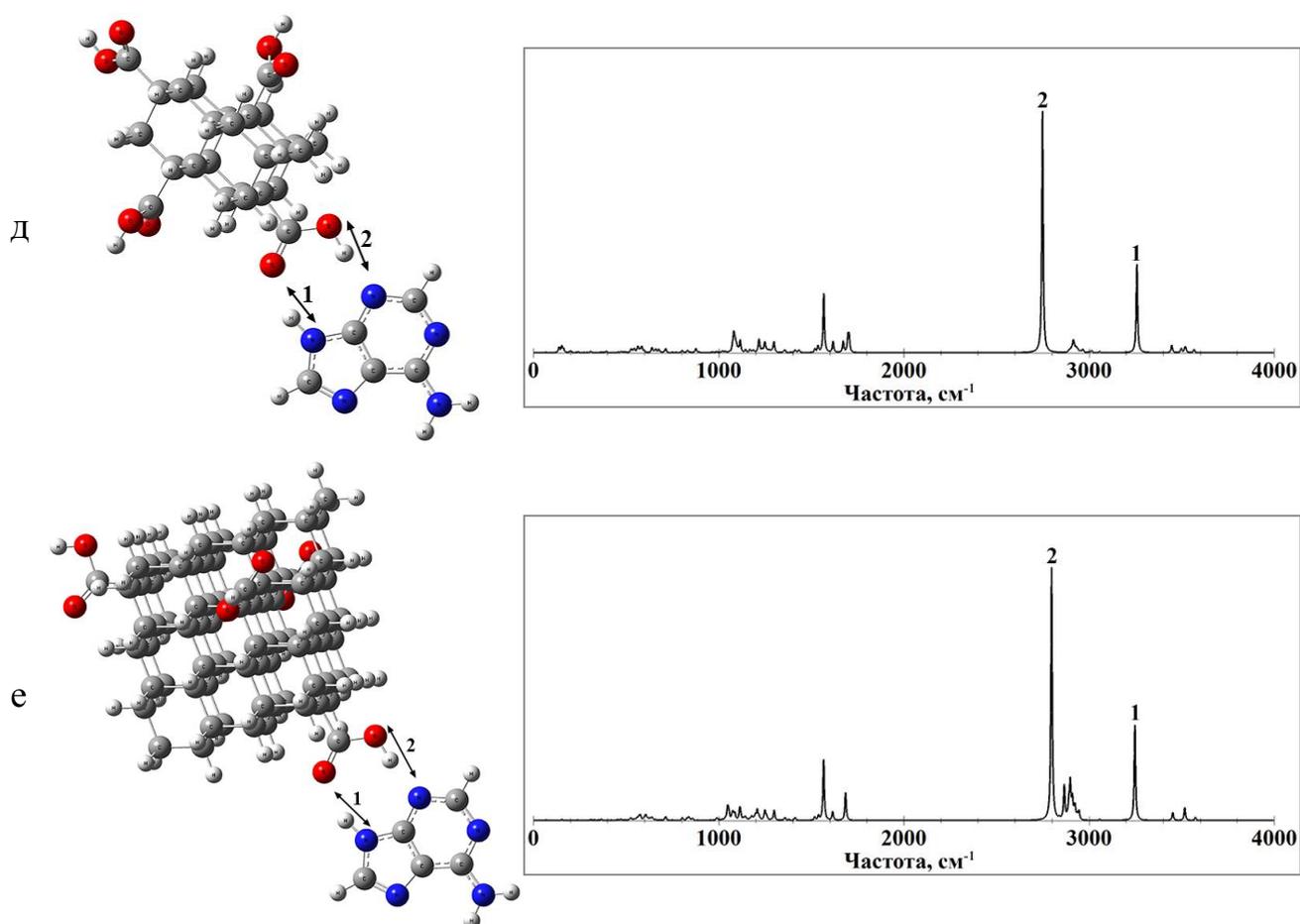


Рисунок 2.18. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для молекулярных комплексов аденина с АТКК (а), адамантаном, содержащим на своей поверхности 16 карбоксильных групп (б), диамантаном (в), анти-тетрамантаном (г), изо-тетрамантаном (д) и наноалмазом  $C_{88}H_{64}O_8$  (е), содержащими на своей поверхности 4 карбоксильные группы

По представленным данным можно заметить, что в комплексах алмазоподобных наночастиц с аденином образуется по 2 водородные связи. Связи первого типа образуются с участием ковалентной связи N-H аденина и атома кислорода карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы. Связи второго типа образуются с участием ковалентной связи O-H карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы и атома азота аденина.

Для сравнения силы водородных связей во всех рассмотренных комплексах с аденином проанализируем параметры связей, представленные в таблице 2.8. В первом столбце таблицы 2.8 указаны наименования алмазоподобных наночастиц,

во втором номера водородных связей, в третьем – длины водородных связей Н...О и Н...N, в четвёртом – полные длины водородных мостиков с указанием состава атомов, участвующих в их образовании, в пятом – частоты валентных колебаний связей О-Н или N-H, участвующих в водородном связывании, в шестом – сдвиг данных частот относительно спектров одиночных молекул.

Таблица 2.8. Рассчитанные параметры водородных связей в рассмотренных комплексах алмазоподобных наночастиц и аденина

Наименование частицы	№ связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{AH...B}$ , Å	Частота $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Частотный сдвиг $\Delta\nu$ , $\text{см}^{-1}$
АТКК (а)	1	1,86	2,89 (NH...O)	3256	234
	2	1,72	2,74 (OH...N)	2762	761
Адамантан-16COOH (б)	1	1,83	2,86 (NH...O)	3249	241
	2	1,73	2,75 (OH...N)	2775	764
Диамантан-4COOH (в)	1	1,85	2,88 (NH...O)	3251	239
	2	1,73	2,75 (OH...N)	2786	737
Антитетрамантан-4COOH (г)	1	1,85	2,88 (NH...O)	3250	240
	2	1,75	2,76 (OH...N)	2784	739
Изотетрамантан-4COOH (д)	1	1,85	2,88 (NH...O)	3259	231
	2	1,73	2,75 (OH...N)	2750	748
Наноалмаз $C_{84}$ -4COOH (е)	1	1,90	2,93 (NH...O)	3249	241
	2	1,71	2,72 (OH...N)	2799	728

По представленным данным видно, что связи второго типа, образующиеся с участием ковалентной О-Н связи карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы и атома азота аденина, являются более сильными, чем водородные связи первого типа, что выражается в существенно большем сдвиге частот валентных колебаний в длинноволновую область. Для сравнения частотных сдвигов для каждого типа образующихся водородных связей рассмотрим диаграмму на рисунке 2.19.

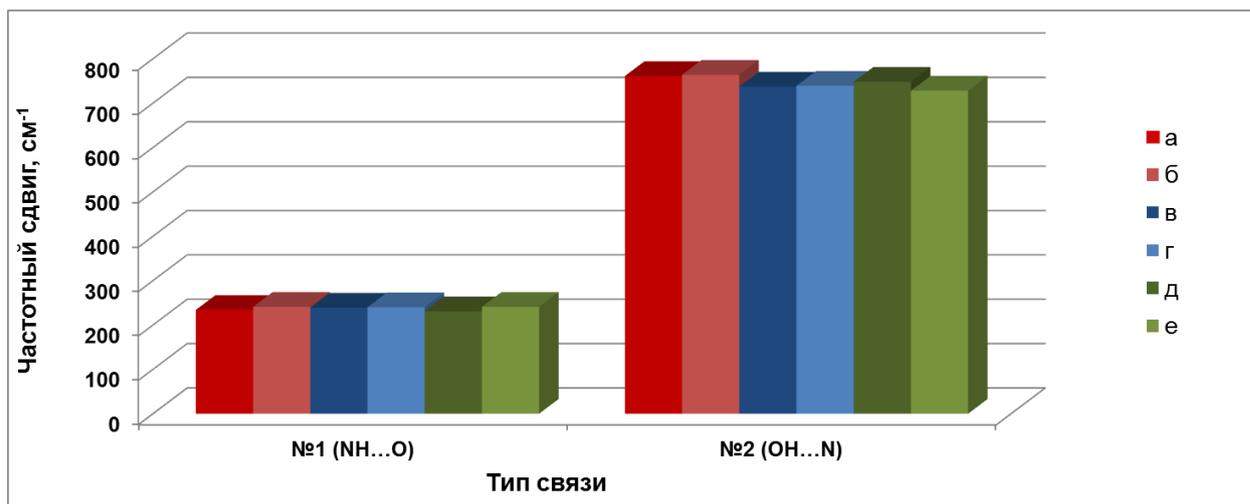
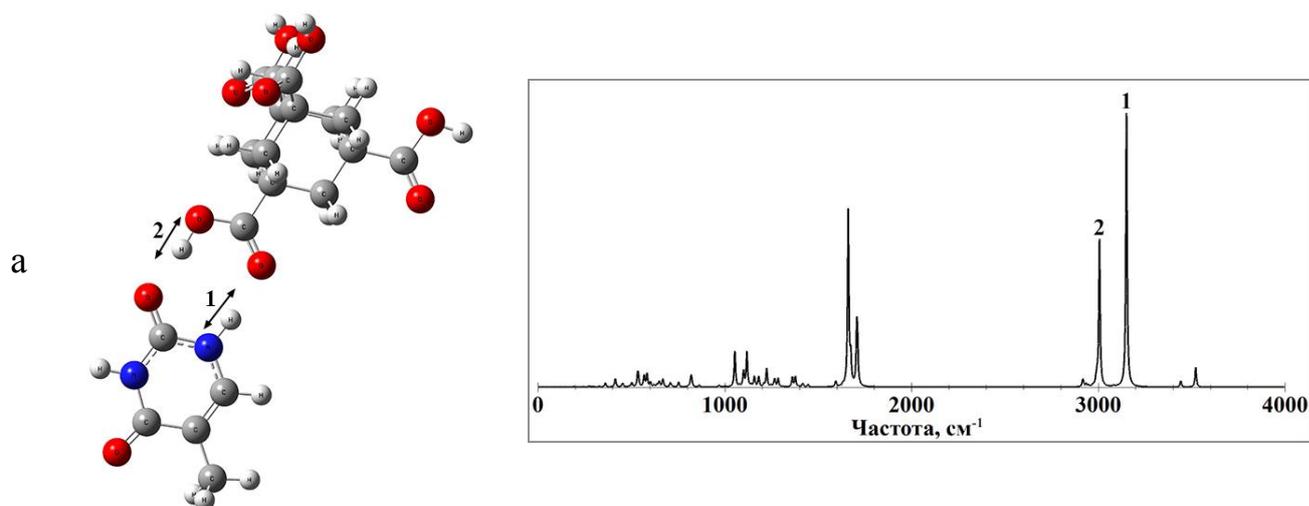


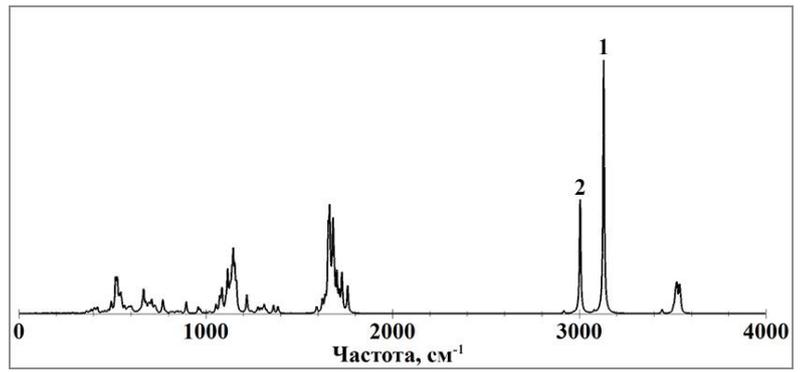
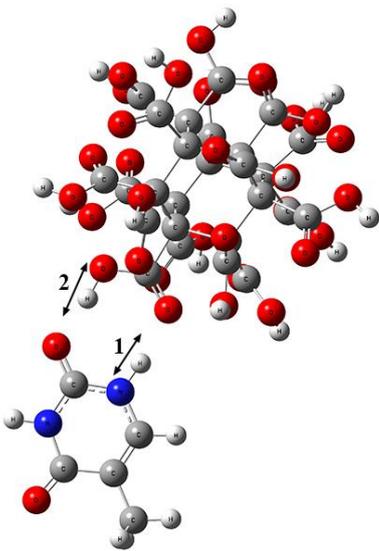
Рисунок 2.19. Диаграмма частотных сдвигов валентных колебаний связей, участвующих в водородном связывании в комплексах алмазоподобных наночастиц с аденином

По представленной диаграмме (рисунок 2.19) можно заметить, что величины частотных сдвигов в рамках каждого типа образующихся связей в рассмотренных комплексах являются практически идентичными. При этом стоит отметить, что расчёт равновесной геометрической конфигурации и ИК спектра комплекса аденина с АТКК требует гораздо меньше вычислительного времени.

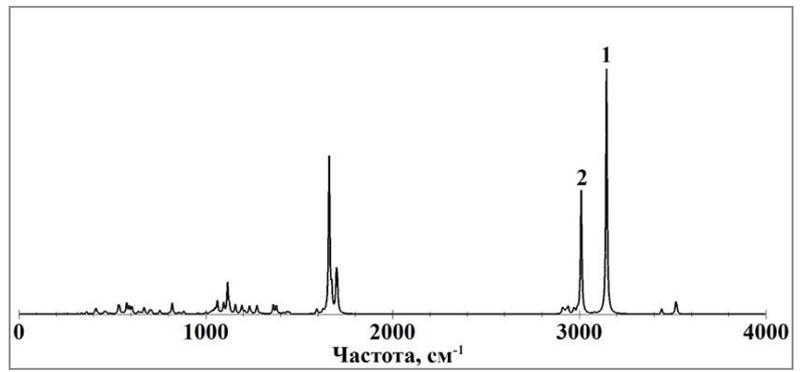
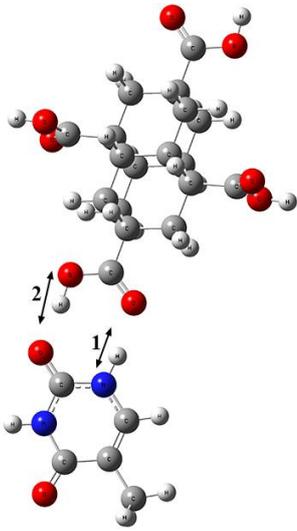
Рассмотрим результаты моделирования взаимодействия алмазоподобных наночастиц с тимином. Полученные равновесные структуры молекулярных комплексов и рассчитанные ИК спектры представлены на рисунке 2.20.



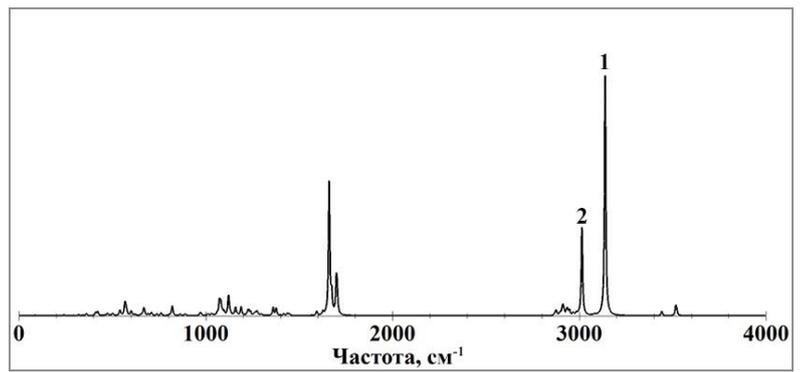
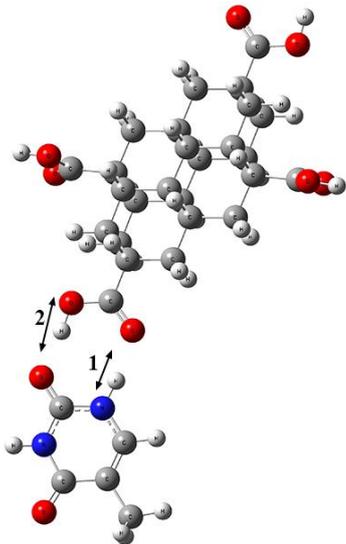
б



в



г



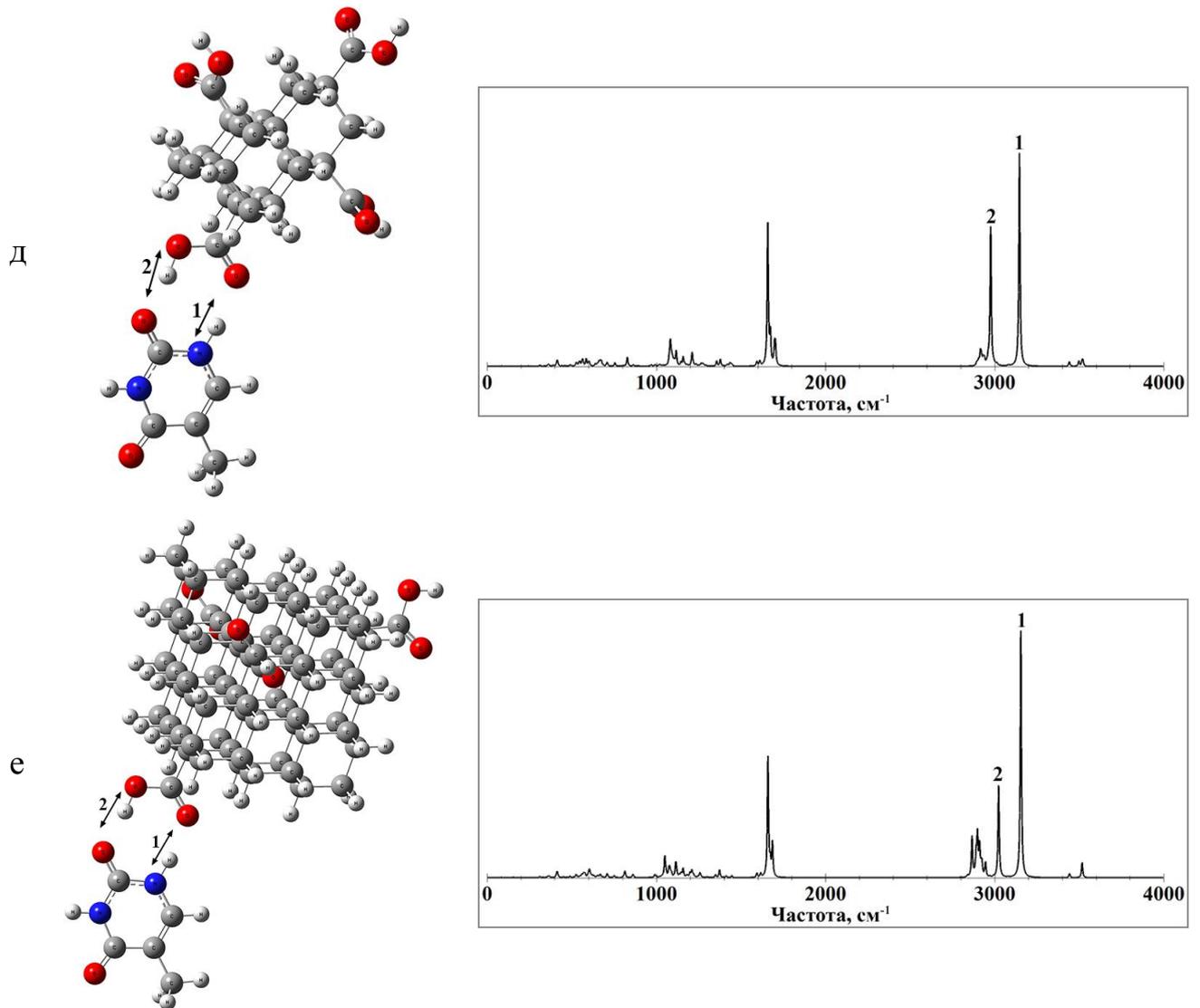


Рисунок 2.20. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для молекулярных комплексов тимина с АТКК (а), адамантаном, содержащим на своей поверхности 16 карбоксильных групп (б), диамантаном (в), анти-тетрамантаном (а), изо-тетрамантаном (б) и наноалмазом  $C_{88}H_{64}O_8$  (е), содержащими на своей поверхности 4 карбоксильные группы

На основе полученных структур и ИК спектров можно заметить, что в комплексах алмазоподобных наночастиц с тиминном также образуется по 2 водородные связи. Связи первого типа образуются с участием ковалентной связи N-H тимина и атома кислорода карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы. Связи второго типа образуются с участием ковалентной связи O-H карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы и атома кислорода тимина.

Для оценки силы водородных связей во всех рассмотренных комплексах с тиминном проанализируем параметры связей, представленные в таблице 2.9.

Таблица 2.9. Рассчитанные параметры водородных связей в рассмотренных комплексах алмазоподобных наночастиц и тимина

Наименование частицы	№ связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...B}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	Частотный сдвиг $\Delta\nu$ , $cm^{-1}$
АТКК (а)	1	1,80	2,83 (NH...O)	3152	329
	2	1,69	2,69 (OH...O)	3007	516
Адамантан-16COOH (б)	1	1,78	2,81 (NH...O)	3132	349
	2	1,68	2,68 (OH...O)	3006	533
Диамантан-4COOH (в)	1	1,80	2,83 (NH...O)	3147	334
	2	1,69	2,69 (OH...O)	3012	511
Антитетрамантан-4COOH (г)	1	1,79	2,82 (NH...O)	3139	342
	2	1,70	2,70 (OH...O)	3015	508
Изотетрамантан-4COOH (д)	1	1,80	2,83 (NH...O)	3147	334
	2	1,68	2,68 (OH...O)	2978	520
Наноалмаз C84-4COOH (е)	1	1,79	2,82 (NH...O)	3156	325
	2	1,72	2,72 (OH...O)	3024	503

По представленным в таблице 2.9 данным видно, что, как и в случае комплексов с аденином, наиболее сильными являются связи второго типа, образующиеся с участием ковалентной О-Н связи карбоксильной группы алмазоподобной наночастицы и атома кислорода тимина, что выражается в большем сдвиге частот валентных колебаний в длинноволновую область. Для сравнения частотных сдвигов для каждого типа образующихся водородных связей рассмотрим диаграмму на рисунке 2.21.

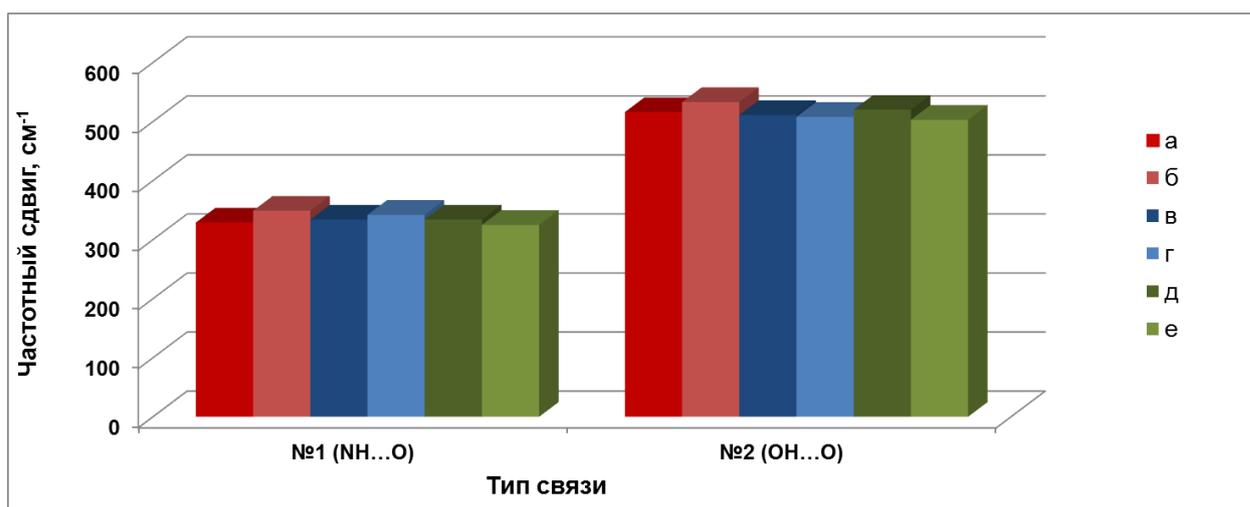


Рисунок 2.21. Диаграмма частотных сдвигов валентных колебаний связей, участвующих в водородном связывании в комплексах алмазоподобных наночастиц с тиминном

По диаграмме на рисунке 2.21 можно заметить, что, как и в случае комплексов с аденином, величины частотных сдвигов в рамках каждого типа образующихся связей в рассмотренных комплексах с тиминном являются практически идентичными. При этом расчёт равновесной геометрической конфигурации и ИК спектра комплекса тимина с АТКК требует гораздо меньше вычислительного времени, чем с рассмотренными алмазоподобными наночастицами большего размера.

Таким образом, полученные на основе анализа ИК спектров значения частотных сдвигов, характеризующих образовавшиеся межмолекулярные связи двух типов в комплексах с аденином и тиминном, являются практически идентичными для всех рассмотренных карбоксилированных алмазоподобных наночастиц, что подтверждает возможность использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера.

Для возможности оценки силы супрамолекулярного взаимодействия между АТКК и азотистыми основаниями ДНК нами также были построены начальные молекулярные модели, определены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры комплексов АТКК с гуанином и цитозином (рисунок 2.22).

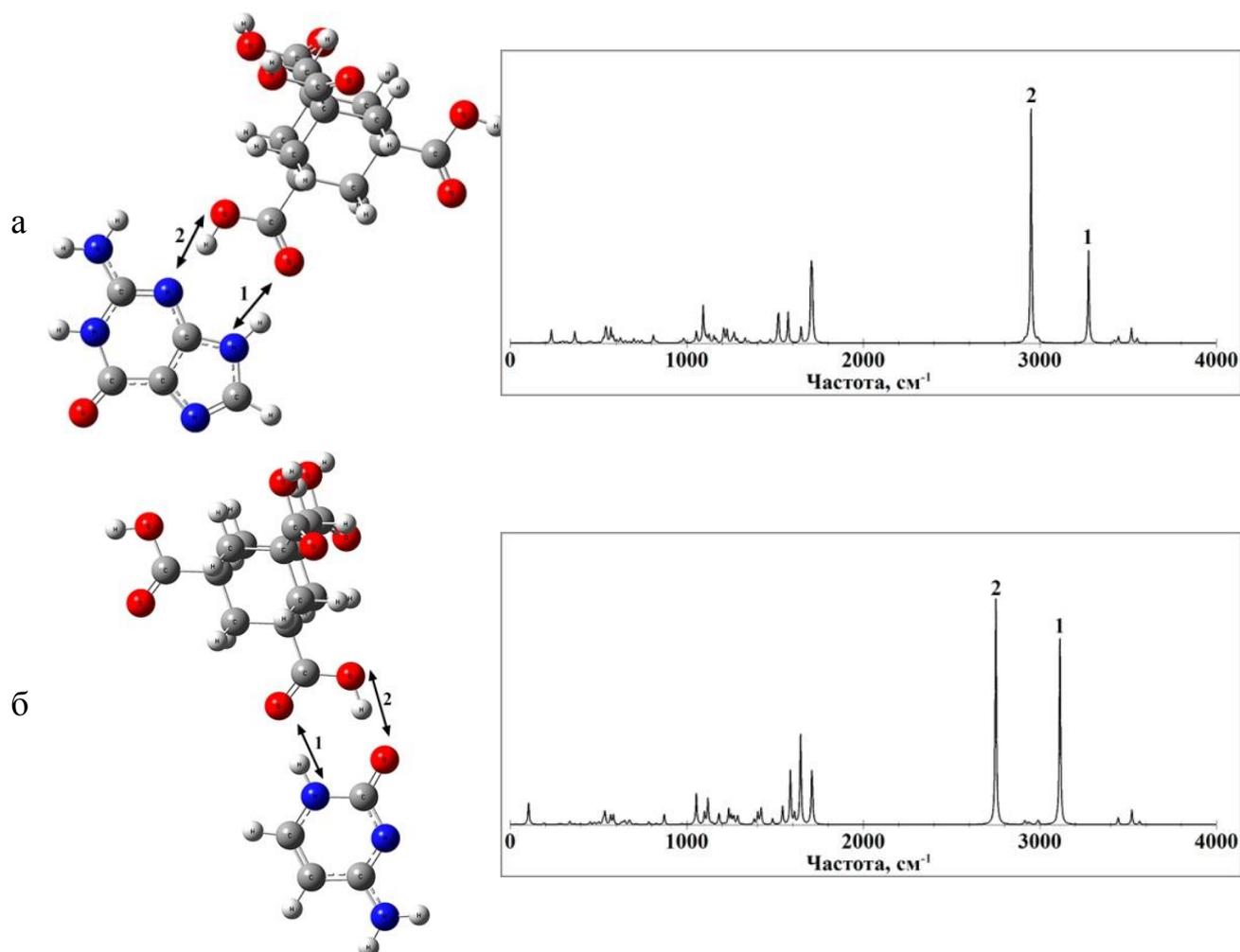


Рисунок 2.22. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для молекулярных комплексов АТКК с гуанином (а) и цитозином (б)

В молекулярных комплексах АТКК с гуанином (рисунок 2.22а) и цитозином (рисунок 2.22б), как и в комплексах с аденином и тиминном, образуется по 2 водородные связи, которые относятся к двум типам.

Для сравнительного анализа силы супрамолекулярного взаимодействия между АТКК и азотистыми основаниями рассмотрим рассчитанные параметры образующихся водородных связей и данные по средним значениям частотных сдвигов для каждого комплекса, представленные в таблице 2.10.

Таблица 2.10. Рассчитанные параметры межмолекулярных водородных связей в рассмотренных комплексах АТКК с азотистыми основаниями

Азот. основ.	№ связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{AH...B}$ , Å	Частота $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Частотный сдвиг $\Delta\nu$ , см <sup>-1</sup>	Среднее значение частотного сдвига, см <sup>-1</sup>
Аденин	1	1,86	2,89 (NH...O)	3256	234	498
	2	1,72	2,74 (OH...N)	2762	761	
Тимин	1	1,80	2,83 (NH...O)	3152	329	423
	2	1,69	2,69 (OH...O)	3007	516	
Гуанин	1	1,90	2,92 (NH...O)	3276	197	385
	2	1,73	2,74 (OH...N)	2950	573	
Цитозин	1	1,80	2,83 (NH...O)	3114	345	559
	2	1,61	2,63 (OH...O)	2751	772	

По представленным в таблице 2.10 данным можно заметить, что наиболее сильные водородные связи двух типов образуются в комплексе АТКК с цитозином, что выражается наибольшими сдвигами частот валентных колебаний в длинноволновую область. Таким образом, наиболее сильное супрамолекулярное взаимодействие происходит между АТКК и цитозином, что выражается в наибольшем среднем значении частотного сдвига (559 см<sup>-1</sup>). Диаграмма средних значений частотных сдвигов для комплексов АТКК с азотистыми основаниями представлена на рисунке 2.23.

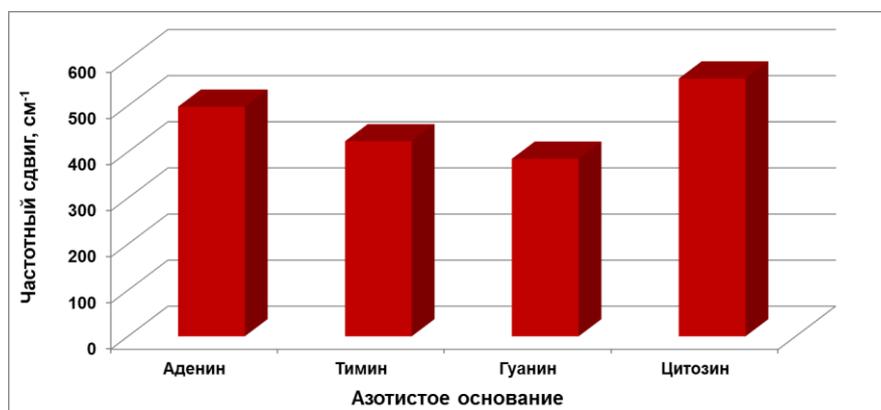


Рисунок 2.23. Диаграмма средних значений частотных сдвигов для комплексов АТКК с азотистыми основаниями

На основе диаграммы средних значений частотных сдвигов динамику взаимодействия АТКК с азотистыми основаниями можно представить в виде последовательности в нисходящем порядке степени межмолекулярного взаимодействия: цитозин  $\rightarrow$  аденин  $\rightarrow$  тимин  $\rightarrow$  гуанин. Данная последовательность хорошо согласуется с экспериментальными результатами адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных НА в растворах при уровне рН 7,48-7,66 (рисунок 2.24), полученными совместно с коллегами из лаборатории лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур физического факультета Московского государственного университета.

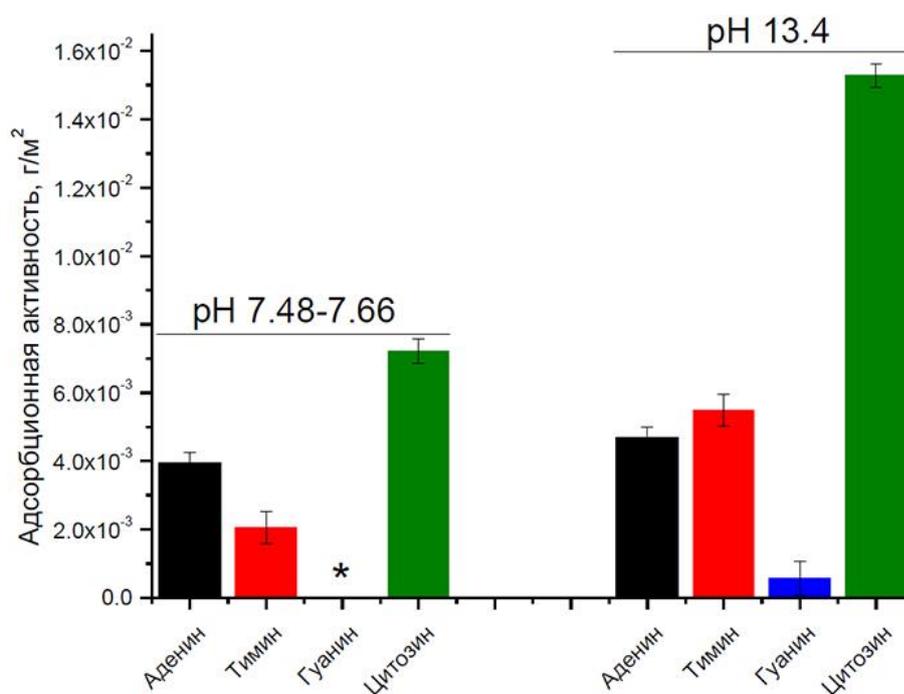


Рисунок 2.24. Экспериментальные данные по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных НА

### 2.3. Выводы

Для оценки возможности аппроксимации параметров углеродных наноструктур больших размеров на основе полученных результатов для структур меньшего размера был произведён расчёт средней поляризуемости для

одностенных углеродных зигзагообразных нанотрубок разной длины и фуллеренов различного размера.

С учётом полученных данных были выведены аппроксимирующие функции на основе нелинейной (кубической) регрессии для оценки средней поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок типа «зигзаг» и на основе линейной регрессии для оценки средней поляризуемости высших фуллеренов.

Учитывая вычисленные данные по погрешности аппроксимирующих функций для рассмотренных зигзагообразных углеродных нанотрубок (менее 1% для нанотрубок со структурой от 100 и более атомов) и фуллеренов (4,27%) можно сделать вывод, что параметры углеродных наноструктур больших размеров могут быть качественно аппроксимированы на основе полученных результатов для структур меньшего размера.

Для оценки возможности использования АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные наноалмазы большого размера, были рассчитаны ИК спектры одиночных молекул алмазоподобных соединений различного размера, содержащих в своей структуре 4 карбоксильные группы по аналогии с АТКК.

Выделенные в полученном ИК спектре АТКК области хорошо согласуются с соответствующими областями в рассчитанных ИК спектрах других рассмотренных алмазоподобных наночастиц и в экспериментальном ИК спектре карбоксилированных НА, при этом процедуры расчёта равновесной геометрической структуры и ИК спектра АТКК требуют гораздо меньше вычислительного времени по сравнению со всеми рассмотренными алмазоподобными частицами большего размера.

Для сравнительного анализа параметров межмолекулярных связей, образующихся при супрамолекулярном взаимодействии рассмотренных карбоксилированных алмазоподобных соединений с биомолекулами были рассчитаны ИК спектры комплексов с аденином и тиминном. Полученные в результате анализа ИК спектров значения частотных сдвигов, характеризующих образовавшиеся межмолекулярные связи, являются практически идентичными

для всех рассмотренных карбоксилированных алмазоподобных наночастиц, как в комплексах с аденином, так и в комплексах с тимином. При этом расчёт равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров комплексов на основе АТКК требует существенно меньше вычислительного времени.

Таким образом, хорошее согласие с экспериментом и меньшее количество требуемого вычислительного времени дают возможность рассматривать АТКК в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера, в процессе моделирования взаимодействия с биомолекулами на уровне качественных оценок возможности образования межмолекулярных связей и анализа их свойств.

В результате сравнительного анализа рассчитанных ИК спектров комплексов АТКК с азотистыми основаниями, а также рассчитанных ИК спектров одиночных молекул, были определены величины частотных сдвигов. На основе полученных данных было установлено, что наиболее сильное супрамолекулярное взаимодействие происходит между АТКК и цитозином, при этом динамику взаимодействия с азотистыми основаниями можно представить в виде последовательности по убыванию степени межмолекулярного взаимодействия: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин, которая хорошо согласуется с полученными экспериментальными результатами адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных НА.

Результаты данной главы опубликованы в монографии [178] и работах [179-184,190-202,209].

### Глава 3. Взаимодействие алмазоподобных наноструктур с противоопухолевыми лекарственными препаратами

#### 3.1 Углеродные наночастицы как средство повышения эффективности противоопухолевых препаратов

В настоящее время одними из известных и широко применяемых для лечения онкологических заболеваний препаратов являются доксорубицин ( $C_{27}H_{29}NO_{11}$ ) и митоксантрон ( $C_{22}H_{28}N_4O_6$ ), представляющие существенный интерес для изучения и анализа их взаимодействия с наноалмазами (НА).

Доксорубицин впервые был получен из гриба *Streptomyces peucetius* в начале 1960-х годов [140], а в 1974 году он был зарегистрирован для клинического применения в США [141]. Позже были предприняты неоднократные попытки модификации препарата, но производные доксорубицина уступали ему по степени противоопухолевой активности [141]. Доксорубицин представляет собой антрациклиновый антибиотик, одинаково подавляющий синтез ДНК и РНК [141]. Показаниями к применению доксорубицина являются практически все известные виды рака [140], включая лейкемию, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря, рак молочной железы [93].

Механизмы противоопухолевой активности антрациклинов хорошо охарактеризованы и документированы [93]. Одним из известных механизмов действия препарата, вызывающим гибель опухолевой клетки, является интеркаляция (рисунок 3.1): молекула доксорубицина встраивается между двумя соседними нуклеотидами в ДНК, при этом образуется прочное взаимодействие между ДНК и антрациклиновым кольцом доксорубицина, благодаря чему нарушается синтез ДНК [93,140,141]. Помимо этого, доксорубицин ингибирует один из ключевых ферментов синтеза ДНК [141] и усиливает образование свободных радикалов кислорода, которые вызывают окислительное повреждение ДНК и нарушают её синтез [140].

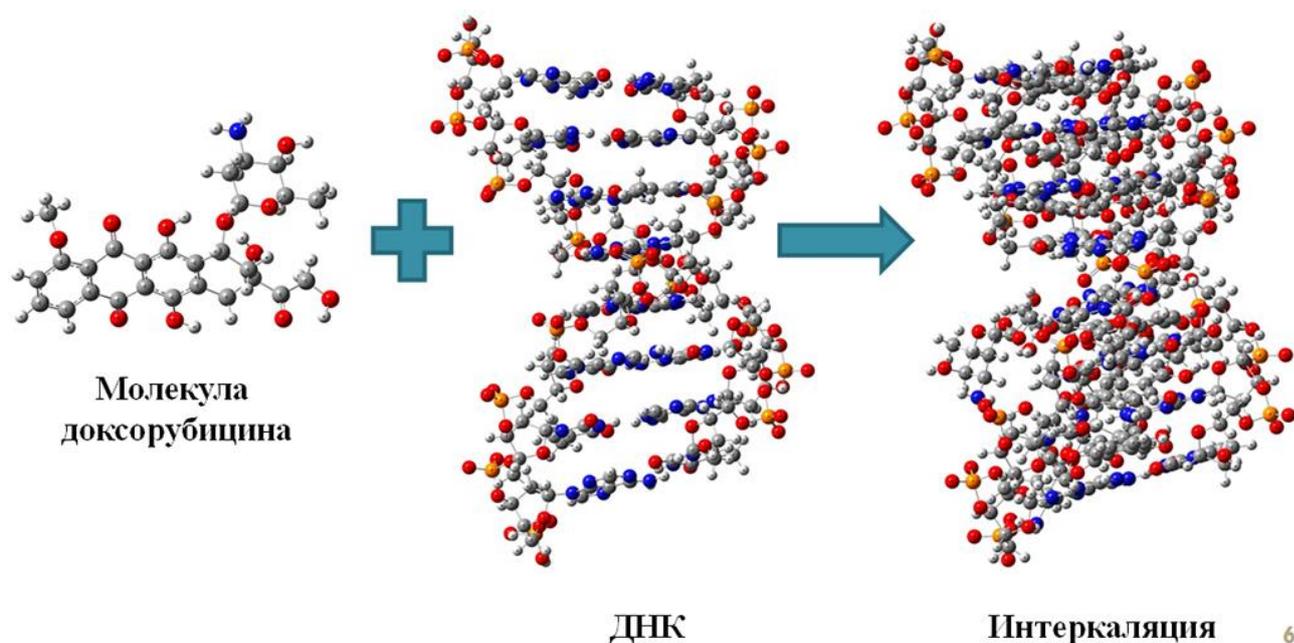


Рисунок 3.1. Механизм интеркаляции доксорубицина

К сожалению, доксорубицин, как и большинство противоопухолевых препаратов, токсичен. При лечении приходится ограничивать вводимую дозу, поскольку доксорубицин может оказывать неблагоприятное воздействие на различные органы человека, включая головной мозг, печень и почки [141], и вызвать серьезные побочные эффекты, такие как выпадение волос, тошноту, рвоту [142], анорексию, диарею, стоматит, колит [140], ослабление сердечной мышцы (кардиомиопатию) [141,143].

Другим фактором, препятствующим успешному лечению раковых заболеваний, является химиорезистентность клеток [144]. Механизм химиорезистентности основан, главным образом, на развитии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [93,144], что выражается в основном в оттоке лекарственных препаратов из раковых клеток [93,144]. Причиной оттока лекарств является чрезмерная активность определённых клеточных белков, в особенности АТФ-связывающих белков-переносчиков [93]. Например, мембранный белок-переносчик Р-гликопротеин активно выводит антрациклины из клеток, приводя к массовому оттоку лекарственного средства, что резко снижает эффективность терапии и коррелирует с резистентностью к химиотерапии [144,149]. Таким образом, критической проблемой является способность доставлять необходимое

количество лекарственного средства в больное место, избегая вывода такими белками [144,145].

Значительное снижение побочных эффектов противоопухолевых препаратов и преодоление химиорезистентности могут быть достигнуты за счёт повышения эффективности механизмов адресной доставки и удержания лекарственного вещества внутри опухолевых клеток.

Множество современных исследований посвящены попыткам уменьшения негативного побочного воздействия и повышения терапевтической эффективности противоопухолевых лекарств путём применения их в комплексах с углеродными наночастицами различного вида, которые выступают в качестве носителей препаратов и снижают их отток из раковых клеток (см., например, обзоры [3-8,92]).

В работе [27] при исследованиях в условиях *in vitro* и *in vivo* установлено существенное усиление негативного воздействия доксорубина на различные опухолевые клетки при его использовании в комплексе с фуллереном C<sub>60</sub>. Развивая тему этой работы, авторы статьи [28] проанализировали способность доксорубина к высвобождению из комплекса с фуллереном C<sub>60</sub> при разных значениях pH. Ими было установлено, что выделение доксорубина из комплексов с фуллереном C<sub>60</sub> происходит при более низком уровне pH (5,25), что может быть использовано в целевой противоопухолевой терапии, приводя к снижению токсичности для менее кислой ткани, не являющейся мишенью [28].

Большое количество научных работ посвящено исследованиям комплексов противоопухолевых препаратов и углеродных нанотрубок (см., например, обзоры [146,147]), включая комплексы с доксорубином [40]. В частности, авторы исследования [148] предлагают систему доставки лекарств на основе одностенных углеродных нанотрубок, хитозана и фолиевой кислоты с контролируемой загрузкой и высвобождением доксорубина на основе pH-фактора, которая продемонстрировала заметное повышение эффективности лечения рака печени при испытаниях *in vitro* и *in vivo*. В то же время в ряде работ показано существенное улучшение терапевтической эффективности доксорубина, когда

в качестве его носителя выступают многостенные углеродные нанотрубки различной конфигурации [149,150].

Ещё одним направлением исследований повышения терапевтической эффективности доксорубина является изучение возможностей его комплексов с НА.

Теоретическое исследование межмолекулярного взаимодействия доксорубина и НА, включая анализ молекулярной динамики комплексов доксорубин-НА в зависимости от рН-фактора, было проведено в [151], где в процессе моделирования использовались «голые» НА, т.е. без модификации поверхности. Однако в натуральных экспериментах обычно используют обогащенные НА, т.е. содержащие на своей поверхности различные функциональные группы. Обогащенная поверхность НА способствует усилению межмолекулярного взаимодействия, что в результате приводит к повышению эффективности доставки лекарств.

В экспериментальной работе [152] было изучено применение конвекционного метода доставки комплексов доксорубин-НА для лечения злокачественных опухолей головного мозга. При испытаниях полученного комплекса *in vitro* и *in vivo* в мозговой ткани крысы было установлено заметное повышение эффективности удержания доксорубина в клетках опухоли и его негативного воздействия на опухолевые клетки [152].

Экспериментальные исследования молекулярных комплексов двухкомпонентной смеси доксорубина с обогащенными НА продемонстрировали значительное повышение терапевтической эффективности доксорубина и преодоление химиорезистентности при лечении рака печени [153], молочной [153,154] и предстательной желез [11].

В работах [153,154] синтез комплексов НА-доксорубин выполнялся на основе адсорбции в растворах с использованием гидроксида натрия с рН-факторами 7,5 [153] и 7,74 [154]. В результате испытаний *in vivo* комплексы [153,154] показали значительное повышение цитотоксичности доксорубина,

индуцируя апоптоз клеток и преодолевая отток лекарств [153,154], ингибируя метастазы в легких при раке молочной железы [153].

В статье [11] предлагается методика синтеза комплексов НА-доксорубицин с использованием новой техники адсорбции, разработанной с использованием в растворах первичного активирующего буфера рН 4,5 и связывающего буфера рН 8,5, что существенно повышает эффективность загрузки доксорубицина на поверхность НА в сравнении с результатами [154]. По результатам экспериментов *in vitro* с полученным комплексом на клеточной линии РС3 авторы установили повышение терапевтической эффективности доксорубицина на 50% [11].

Стоит особо отметить, что в работах [11,153,154] авторами делается предположение, что потенциальным механизмом образования комплексов НА-доксорубицин может быть наличие электростатического взаимодействия между аминогруппой молекул доксорубицина и карбоксильными группами НА, которое может быть выражено образованием водородных связей.

Учитывая результаты исследования [11], авторы работы [155] предлагают новый метод подготовки комплексов карбоксилированных НА и доксорубицина с добавлением полиэтиленгликоля (ПЭГ) и использованием буфера рН 8,0, который позволяет достичь почти шестнадцатикратного увеличения эффективности загрузки доксорубицина на поверхность НА, что приводит к улучшению механизма контролируемого высвобождения доксорубицина на основе рН-фактора и повышению цитотоксичности препарата [155].

Наноалмазы также могут использоваться для доставки комбинации нескольких лекарственных препаратов с целью достижения синергетического эффекта [156]. Например, в работе [157] предложили использовать для лечения рака и преодоления химиорезистентности комплекс на основе НА для адресной доставки комбинации доксорубицина и маларидина, являющегося эффективным ингибитором транспортного белка Р-гликопротеина, который вызывает отток лекарств из опухолевых клеток [157]. Комплексообразование происходило в результате адсорбции в растворе с уровнем рН 8,0. По результатам испытаний *in vitro* авторы отмечают эффективную одновременную выгрузку доксорубицина и

маларидина с поверхности НА при уровне рН 5,5, существенное снижение оттока лекарств из клеток, а также усиление апоптоза [157]. В исследовании [158] был предложен и испытан *in vivo* комплекс НА-доксорубицин с добавлением третиноина, при этом для усиления проникающей способности полученного комплекса на опухолевые ткани было оказано воздействие ультразвуком. В процессе испытаний были установлены положительные эффекты применения ультразвука и НА, которые значительно усилили как накопление лекарств в опухолевых тканях, так и их противоопухолевую эффективность [158]. Наконец, авторы работы [159] показали, что комбинированное использование в оптимальном сочетании комплексов НА-доксорубицин, НА-митоксантрон, НА-блеомицин и паклитаксела привело к лучшей терапевтической эффективности лечения рака молочной железы по сравнению с применением комплексов указанных лекарств с НА по отдельности [159].

Митоксантрон является синтетическим противоопухолевым препаратом, разработанным в 1980-х годах как аналог доксорубицина в программе по поиску лекарств с улучшенной противоопухолевой активностью и сниженной кардиотоксичностью по сравнению с антрациклинами [160]. Впервые для клинического использования он был одобрен в 1987 году в США для лечения острого миелоидного лейкоза у взрослых, а затем в 1996 году для симптоматического гормонально-рефрактерного рака предстательной железы [160]. В настоящее время митоксантрон используется для лечения многих видов рака, включая рак молочной железы, острую лейкемию, рак лёгких, лимфомы, рак предстательной железы [161,162].

Механизм действия митоксантрона схож с доксорубицином и основан на взаимодействии с ДНК путём интеркаляции между парами азотистых оснований [163,164]. Помимо этого митоксантрон, как и доксорубицин, ингибирует активность топоизомеразы II, фермента, участвующего в восстановлении поврежденной ДНК [163].

Если первоначальная цель синтеза митоксантрона заключалась в снижении кардиотоксических побочных эффектов доксорубицина и других антрациклинов,

то в дальнейших исследованиях сообщалось о кардиотоксичности во время терапии митоксантроном [165,166]. При этом могут возникать и другие побочные эффекты, например, тошнота, лейкопения, истончение волос [165]. В то же время при прямом сравнении митоксантрона с доксорубицином при лечении лимфомы терапия на основе митоксантрона показала схожую эффективность с доксорубицином, но с меньшими побочными эффектами [167]. Стоит отметить, что митоксантрон также является субстратом для оттока лекарств, вызванного активностью АТФ-связывающих белков-переносчиков, что приводит к резистентности раковых клеток к лечению препаратом, ограничивая его клиническое применение [168].

Как и в случае с доксорубицином, для снижения негативных побочных эффектов, преодоления химиорезистентности и повышения эффективности митоксантрона во многих исследованиях для его адресной доставки используются различные углеродные наночастицы [6], включая фуллерены [29], одностенные и многостенные нанотрубки [44,169], НА [12]. Авторы статьи [29] разработали молекулярный комплекс на основе фуллерена  $C_{60}$  и митоксантрона с добавлением полилактида, который продемонстрировал при испытаниях *in vivo* высокую противоопухолевую эффективность без явного токсического воздействия на здоровые органы со значительным увеличением времени удерживания митоксантрона внутри опухоли. В исследованиях [44,169] при испытаниях *in vitro* отмечается высокая эффективность механизма загрузки и выгрузки митоксантрона в комплексах с одностенными [44] и многостенными [169] нанотрубками в зависимости от уровня pH. В работе [12] был реализован и испытан *in vitro* комплекс митоксантрона с НА, который продемонстрировал существенное улучшение удерживания лекарства внутри раковых клеток и заметное повышение эффективности лечения рака молочной железы [12].

Образование комплексов во всех исследованиях [12,29,44,169] происходило в результате механизма адсорбции в растворах с различными уровнями pH.

На основе рассмотренных исследований и работ можно сделать следующие выводы:

- используя углеродные наночастицы, в частности НА, для адресной доставки доксорубина и митоксантрона можно добиться снижения негативных побочных эффектов, преодоления химиорезистентности и существенного повышения эффективности лечения;

- для синтеза молекулярных комплексов доксорубина и митоксантрона на основе углеродных наночастиц активно используется механизм адсорбции в растворах;

- потенциальным механизмом образования комплексов НА и противоопухолевых лекарств в процессе адсорбции может быть образование межмолекулярных водородных связей;

- для подтверждения образования молекулярных комплексов, т.е. для детектирования прикрепления лекарственного вещества на поверхность НА, в большинстве рассмотренных экспериментальных работ применяется ИК спектроскопия, но при этом подробно не анализируются спектральные проявления, сопровождающие процесс комплексообразования;

- подробных теоретических исследований спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия наноалмазов с лекарственными препаратами с последующим определением параметров образующихся водородных связей для возможности оценки степени устойчивости комплексов ранее не проводилось.

Таким образом, подобные теоретические исследования могли бы прояснить механизм образования комплексов наноалмазов с доксорубином и митоксантроном для возможности реализации адресной доставки, что является весьма актуальным и составляет содержание данной главы.

### **3.2 Молекулярное моделирование комплексов наноалмазов с доксорубином и митоксантроном**

Исследования водородных связей в комплексах доксорубина и митоксантрона с НА, обогащённым COOH-группами, проводились на основе анализа рассчитанных равновесных геометрических конфигураций и ИК

спектров. Сила образующихся водородных связей определяет возможность использования НА в качестве инструмента доставки.

Для моделирования использовался программный комплекс Gaussian 09 [125]. Процедуры расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [110,114] с использованием функционала B3LYP [114] и базисного набора 6-31G(d). В процессе молекулярных расчётов мы использовали модель 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты (АТКК), возможность применения которой в качестве объекта, аппроксимирующего карбоксилированные НА большого размера, была рассмотрена ранее.

Для учёта ангармонизма во взаимодействии и, соответственно, снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными, как и в предыдущей главе, нами были использованы масштабирующие множители для всех рассчитанных частот: 0,8742 (диапазон 0 — 1000  $\text{см}^{-1}$ ); 0,9306 (диапазон 1000 — 2000  $\text{см}^{-1}$ ); 0,956 (диапазон выше 2000  $\text{см}^{-1}$ ).

Сила образовавшихся водородных связей оценивалась на основе классификации, взятой из [10] и представленной в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Классификация водородного взаимодействия [10]

Параметры		Водородное взаимодействие		
		сильное	среднее	слабое
Взаимодействие А-Н...В		преимущественно ковалентное	преимущественно электростатическое	электростатическое
Энергия связи, ккал/моль		14,3-28,7	3,8-14,3	<2,9
Длина связи, Å	Н...В	1,2-1,5	1,5-2,2	2,2-3,2
	А-Н...В	2,2-2,5	2,5-3,2	3,2-4,0
Относительный сдвиг ИК колебаний (валентный симметричный тип, $\text{см}^{-1}$ ), %		25	10-25	<10

Учитывались длина водородного мостика, сдвиг частоты валентных колебаний О-Н связей в ИК спектрах молекулярных комплексов относительно ИК спектра отдельных молекул, а также энергия связи, которая рассчитывалась по эмпирической формуле Иогансена [15, 170]:

$$-\Delta H = 0,3 \cdot \sqrt{\Delta\nu - 40}, \quad (3.1)$$

где  $\Delta\nu$  - величина частотного сдвига для валентных колебаний О-Н связей ( $\Delta H$  в ккал/моль,  $\Delta\nu$  в  $\text{см}^{-1}$ ).

В проведённых исследованиях мы основывались на экспериментальных результатах, полученных для доксорубина [11] и митоксантрона [12]. В этих работах авторами в процессе исследований были получены экспериментальные ИК спектры порошков молекулярных комплексов НА с указанными лекарственными препаратами. Следуя данным экспериментальным результатам, мы рассматривали молекулярные комплексы НА-доксорубин и НА-митоксантрон в кристаллической фазе.

Поскольку размеры НА, используемых в научных экспериментах с противоопухолевыми препаратами, составляют не менее 5 нм [11], а размеры молекул доксорубина и митоксантрона - около 1,5-2 нм, то к НА могут присоединиться сразу несколько молекул доксорубина [151] или митоксантрона.

### **3.3 Моделирование взаимодействия АТКК с доксорубином**

Рассмотрим оптимизированную структуру (рисунок 3.2) молекулы доксорубина и рассчитанный ИК спектр доксорубина в сравнении с экспериментальным ИК спектром порошка доксорубина (рисунок 3.3), взятым из работы [11].

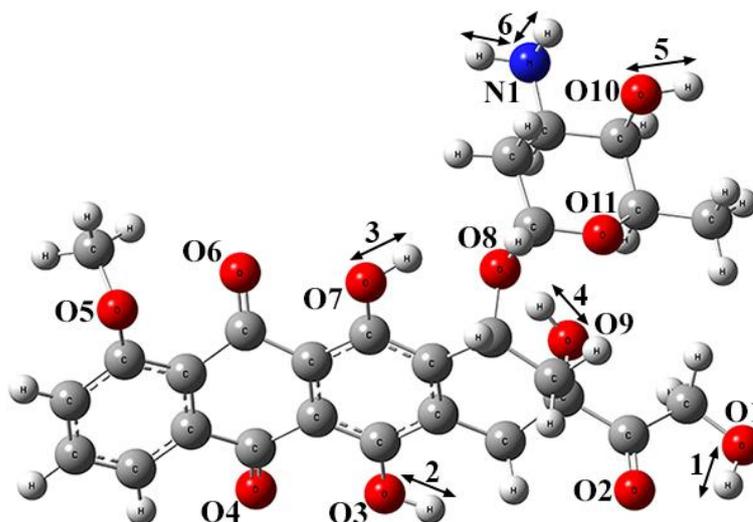


Рисунок 3.2. Структура молекулы доксорубина с обозначением атомов и связей, которые могут участвовать в водородном связывании

Молекула доксорубина включает в себя 5 связей О-Н (1-5 на рисунке 3.2) и 2 связи N-Н (6 на рисунке 3.2), в которых атомы водорода могут участвовать в образовании водородных связей в качестве донора, а также 11 атомов кислорода (O1-O11 на рисунке 3.2) и 1 атом азота (N1 на рисунке 3.2), которые могут участвовать в образовании водородных связей в качестве акцептора.

В высокочастотной области рассчитанного ИК спектра хорошо заметны пики (1-5 на рисунке 3.3), соответствующие валентным колебаниям связей О-Н (1-5 на рисунке 3.2).

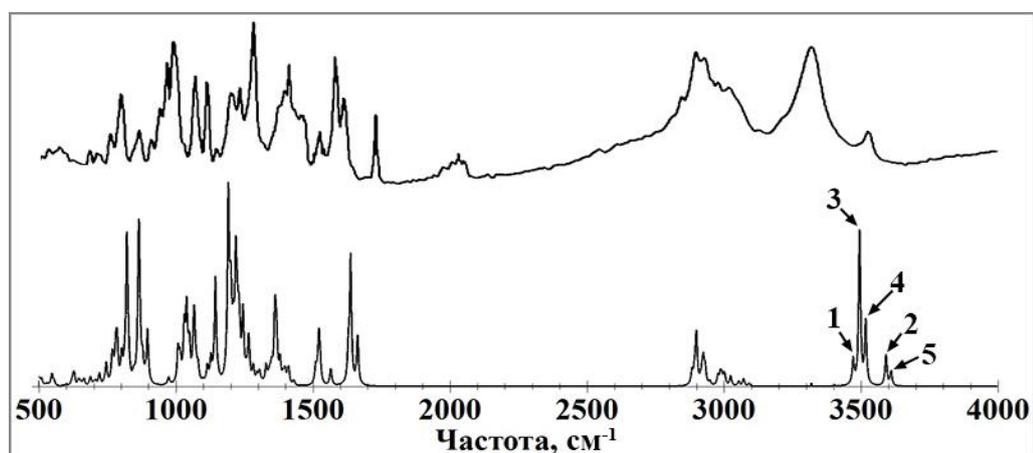


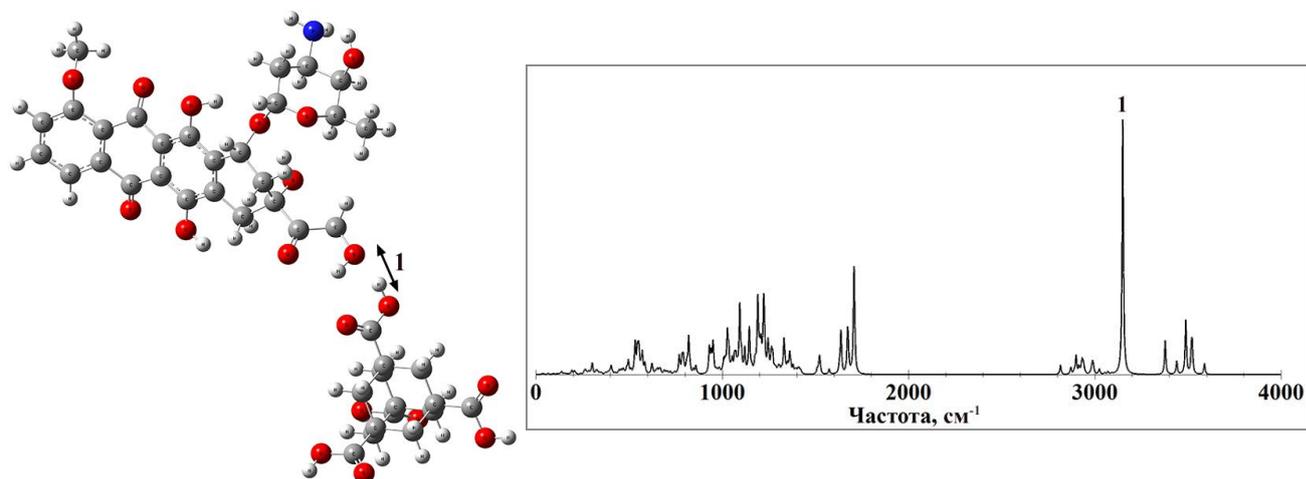
Рисунок 3.3. Экспериментальный [11] (вверху) и рассчитанный (внизу) ИК спектры доксорубина

Рассчитанные частоты валентных колебаний связей О-Н в доксорубине (1-5 на рисунке 3.3) составляют: 1 – 3472 см<sup>-1</sup>, 2 – 3591 см<sup>-1</sup>, 3 – 3495 см<sup>-1</sup>, 4 – 3517 см<sup>-1</sup>, 5 – 3610 см<sup>-1</sup>, при этом длины всех данных связей составляют 0,97 Å.

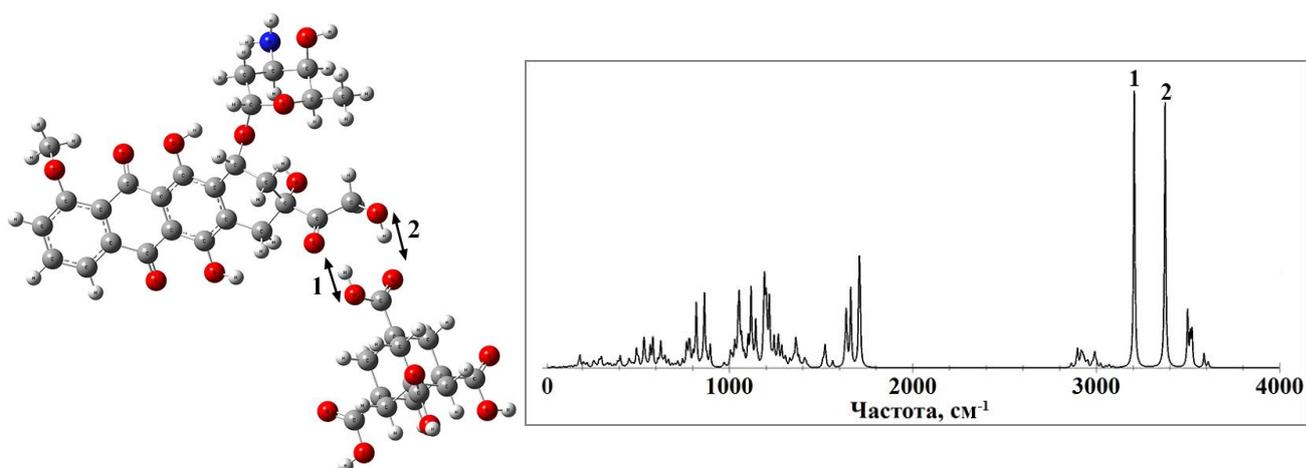
По причине наличия в составе молекулы доксорубина большого количества атомов, которые могут участвовать в образовании водородных связей в качестве донора или акцептора, весьма вероятна ситуация, при которой водородное связывание молекул препарата с поверхностью НА будет происходить с участием разных атомов.

Данное предположение требует численной проверки на основе анализа структуры образующегося комплекса и силы межмолекулярных водородных связей, предполагающей рассмотрение различных вариантов комплексообразования.

В наших исследованиях мы рассмотрели различные варианты взаимного расположения АТКК и доксорубина с целью проверки возможности образования водородных связей между атомами карбоксильной группы АТКК и всеми атомами молекулы доксорубина, которые могут выступать в роли донора или акцептора. Для каждого варианта взаимного расположения АТКК и доксорубина была создана первичная атомистическая модель молекулярного комплекса. По результатам проведённых процедур расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров АТКК и доксорубина в итоге было получено десять различных вариантов комплексов, в которых образуется минимум одна водородная связь (рисунки 3.4-3.8).



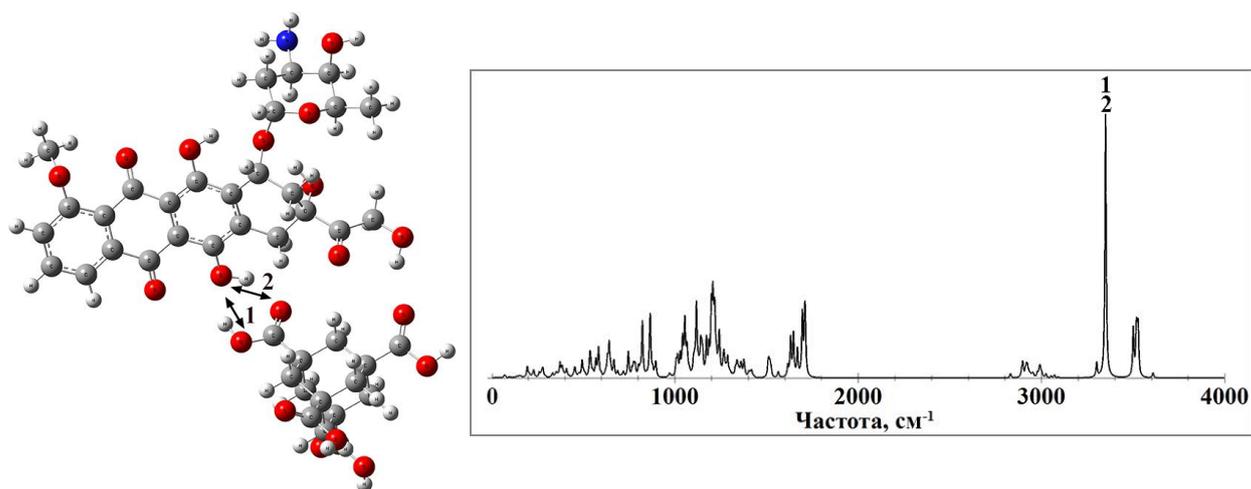
а



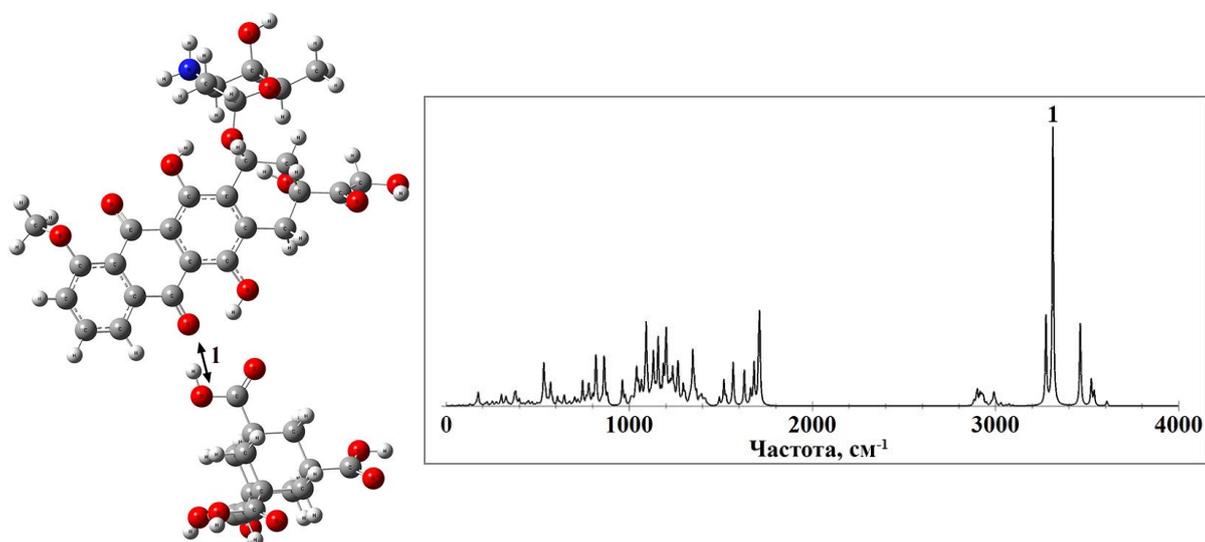
б

Рисунок 3.4. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и доксорубицина: вариант 1 (а), вариант 2 (б)

По полученным спектрам для комплексов 1 и 2 (рисунок 3.4) видно, что во втором комплексе между АТКК и доксорубицином образуются две водородные связи, а в первом только одна. Пики на частотах  $3150\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.4а) и  $3207\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.4б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, участвующей в образовании водородных связей с атомами кислорода в доксорубицине (O1 и O2 на рисунке 3.2), а пик на частоте  $3376\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 3.4б) соответствует валентным колебаниям связи О-Н в доксорубицине (№1 на рисунке 3.2), участвующей в образовании водородной связи с карбоксильной группой АТКК.



а

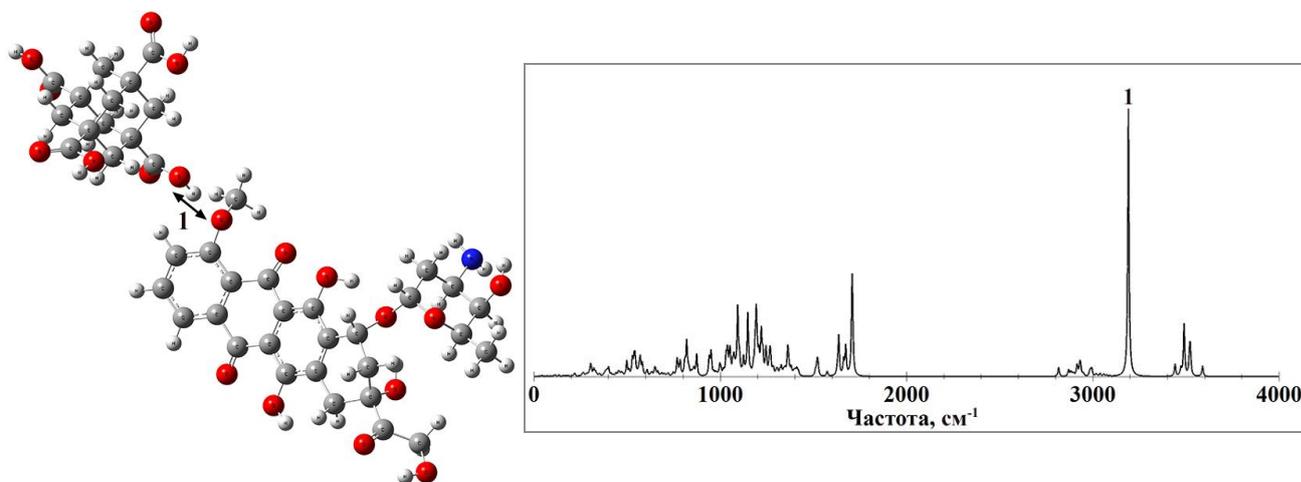


б

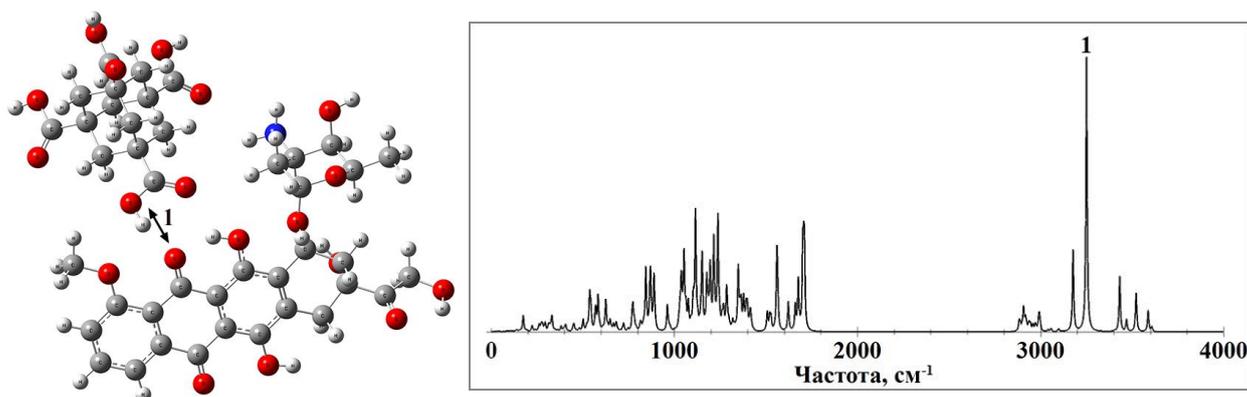
Рисунок 3.5. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и доксорубицина: вариант 3 (а), вариант 4 (б)

В комплексе 3 также образуются две водородные связи. При этом стоит отметить, что валентные колебания связей О-Н, участвующих в образовании водородных связей, в АТКК и доксорубине происходят на одинаковой частоте –  $3350\text{ см}^{-1}$  (1 и 2 на рисунке 3.5а), в роли акцептора водородной связи в доксорубине выступает атом кислорода (О3 на рисунке 3.2). В комплексе 4 образуется одна водородная связь. Пик на частоте  $3314\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.5б) соответствует валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в

образовании водородной связи с атомом кислорода в доксорубине (O4 на рисунке 3.2).



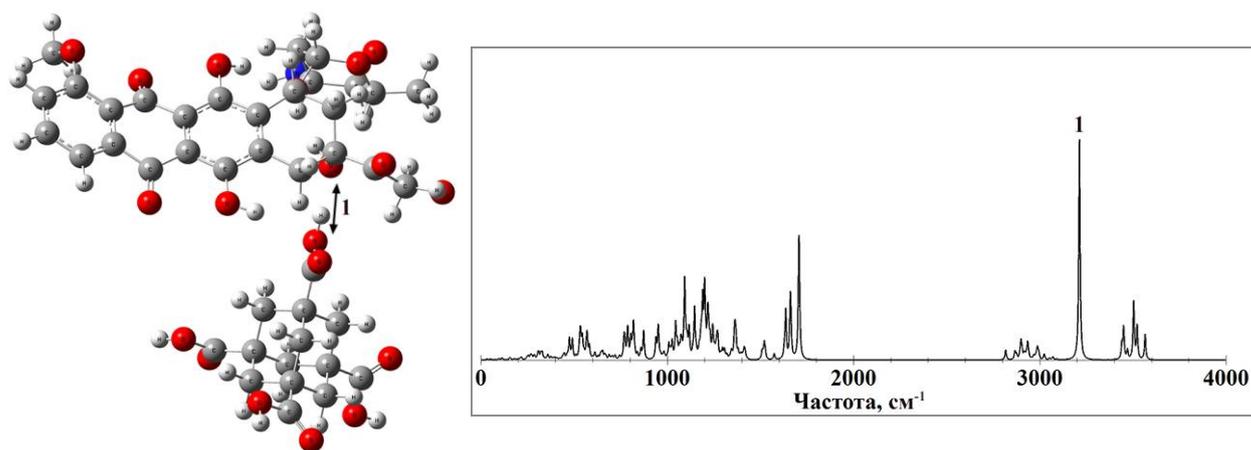
а



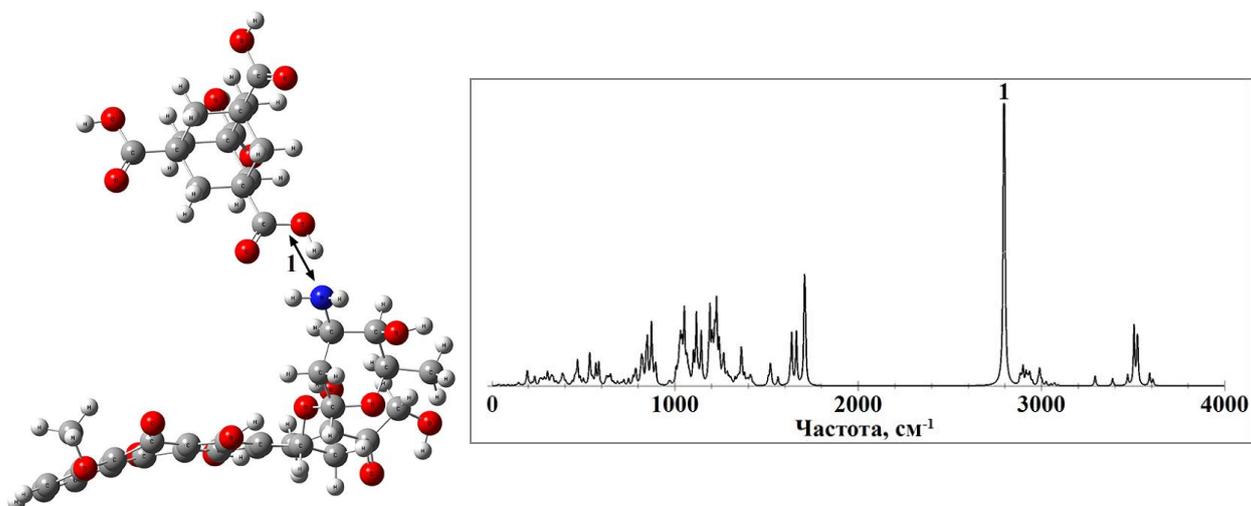
б

Рисунок 3.6. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и доксорубина: вариант 5 (а), вариант 6 (б)

В комплексах 5 и 6 между АТКК и доксорубином образуется только одна водородная связь. Пики на частотах  $3191\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.6а) и  $3251\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.6б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородных связей с атомами кислорода доксорубина (O5 и O6 на рисунке 3.2 соответственно).



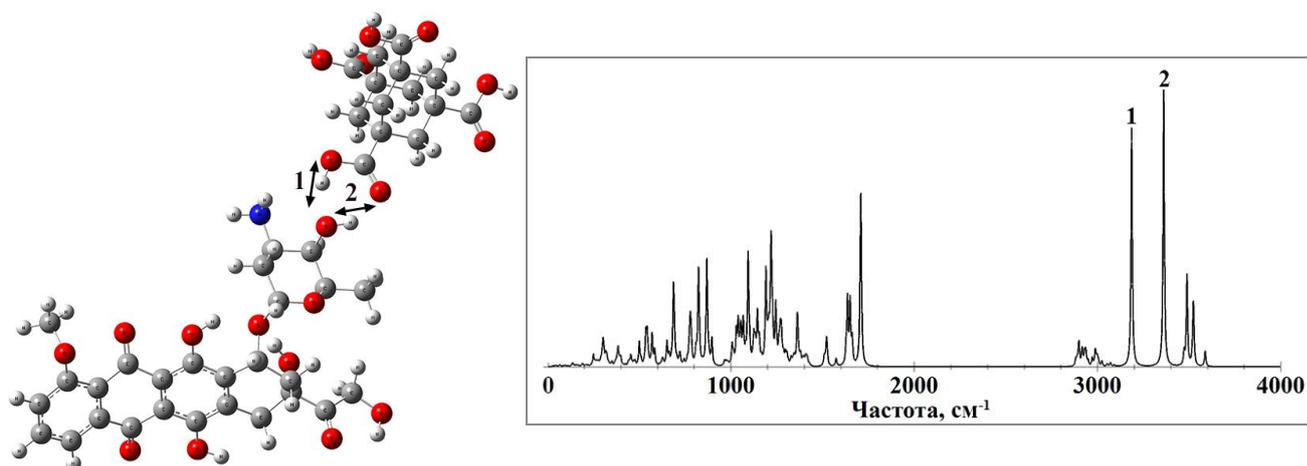
а



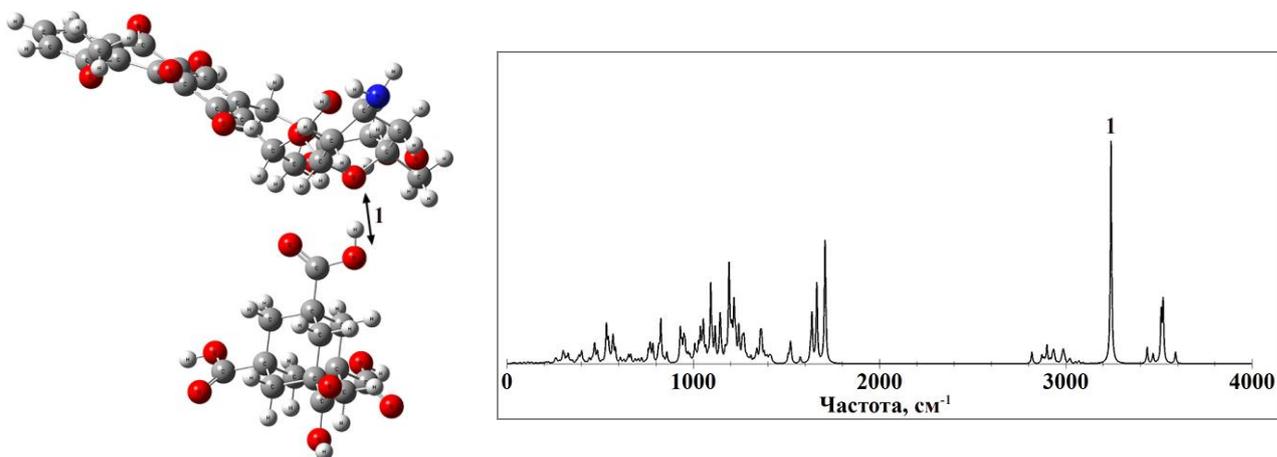
б

Рисунок 3.7. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и доксорубицина: вариант 7 (а), вариант 8 (б)

В комплексах 7 и 8 между АТКК и доксорубицином также образуется только одна водородная связь. Пики на частотах  $3213\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.7а),  $2797\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.7б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, участвующей в образовании водородных связей с доксорубицином. При этом отметим, что в комплексе 7 (рисунок 3.7а) водородная связь образуется с участием атома кислорода в доксорубицине (О9 на рисунке 3.2), а в комплексе 8 (рисунок 3.7б) с участием атома азота в доксорубицине (N1 на рисунке 3.2), выступающих при образовании связи в роли акцепторов.



а



б

Рисунок 3.8. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и доксорубицина: вариант 9 (а), вариант 10 (б)

По полученным спектрам для комплексов 9 и 10 (рисунок 3.8) видно, что в комплексе 9 между АТКК и доксорубицином образуются две водородные связи, а в комплексе 10 только одна. Пики на частотах  $3187\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.8а) и  $3243\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.8б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, участвующей в образовании водородных связей с атомами кислорода доксорубицина (O10 и O11 на рисунке 3.2 соответственно), а пик на частоте  $3362\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 3.8а) соответствует валентным колебаниям связи О-Н в доксорубицине (№5 на рисунке 3.2), участвующей в образовании водородной связи с АТКК.

Для оценки силы водородных связей во всех десяти комплексах проанализируем параметры связей, представленные в таблице 3.2. В первом столбце таблицы 3.2 указаны номера комплексов и водородных связей, во втором – длины водородных связей Н...О и Н...N, в третьем – полные длины водородных мостиков О–Н...О и О–Н...N, в четвёртом – частоты валентных колебаний связей О-Н, в пятом – сдвиг этих частот после образования молекулярного комплекса, в шестом - энергии водородных связей, рассчитанные по формуле (3.1), в седьмом – интенсивность спектральных пиков для соответствующих частот.

Таблица 3.2. Рассчитанные параметры водородных связей в десяти вариантах комплекса АТКК-доксорубицин

№ комп. / № связи	Длина Н-связи R <sub>Н...В</sub> , Å	Длина водородного мостика R <sub>ОН...В</sub> , Å	Частота $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Частотный сдвиг $\Delta\nu$ , см <sup>-1</sup>	Энергия связи - $\Delta H$ , ккал/моль	Интенсивность I <sub>IR</sub> , км/моль
1/1	1,74	2,74 (ОН...О)	3150	373	5,5	1697
2/1	1,79	2,78 (ОН...О)	3207	316	5,0	1511
2/2	1,80	2,78 (ОН...О)	3376	96	2,3	1448
3/1	1,96	2,95 (ОН...О)	3350	173	3,5	1590
3/2	1,82	2,80 (ОН...О)	3350	241	4,3	1590
4/1	1,78	2,77 (ОН...О)	3314	209	3,9	1793
5/1	1,77	2,76 (ОН...О)	3191	332	5,1	1892
6/1	1,81	2,80 (ОН...О)	3251	272	4,6	1288
7/1	1,81	2,80 (ОН...О)	3213	310	4,9	1245
8/1	1,74	2,76 (ОН...N)	2797	726	7,9	2672
9/1	1,83	2,82 (ОН...О)	3187	336	5,2	1002
9/2	1,88	2,86 (ОН...О)	3362	248	4,3	1160
10/1	1,80	2,79 (ОН...О)	3243	280	4,7	1265

Из данных таблицы 3.2 следует, что наиболее сильной является водородная связь, которая образуется с участием связи О-Н в карбоксильной группе АТКК и атома азота из аминогруппы в доксорубицине (восьмой комплекс), что проявляется в наибольшем частотном сдвиге её колебания в длинноволновую область (726 см<sup>-1</sup>). При этом энергия данной водородной связи составляет 7,9 ккал/моль, а интенсивность спектрального пика – 2672 км/моль, что значительно

превышает значения интенсивности для прочих связей. Данные параметры соответствуют средней водородной связи, приближающейся к сильной. Вторая водородная связь во втором комплексе и первая водородная связь в третьем комплексе могут быть охарактеризованы как наиболее слабые связи, так как величины частотного сдвига для них составляют  $96 \text{ см}^{-1}$  и  $173 \text{ см}^{-1}$ , а энергии связи  $2,3 \text{ ккал/моль}$  и  $3,5 \text{ ккал/моль}$  соответственно.

Согласно классификации из таблицы 3.1 по совокупности параметров шесть из тринадцати водородных связей можно охарактеризовать как связи средней силы, так как величина частотного сдвига для них варьируется от  $310 \text{ см}^{-1}$  до  $726 \text{ см}^{-1}$ , а энергия связи не превышает  $8 \text{ ккал/моль}$ , и семь как связи слабой силы.

Среднее значение энергии связи для тринадцати водородных связей составляет  $4,7 \text{ ккал/моль}$ .

В таблице 3.3 указаны рассчитанные энергии для различных вариантов молекулярных комплексов.

Таблица 3.3. Рассчитанные энергии десяти комплексов АТКК-доксорубицин

Номер комплекса	Энергия комплекса		
	а.е.	ккал/моль	кДж/моль
1	-3073,49667635	-1928628,385	-8069381,163
2	-3073,49315192	-1928626,173	-8069371,908
3	-3073,49651435	-1928628,283	-8069380,736
4	-3073,51166690	-1928637,792	-8069420,522
5	-3073,49417522	-1928626,815	-8069374,594
6	-3073,52109345	-1928643,707	-8069445,270
7	-3073,49618732	-1928628,078	-8069379,878
8	-3073,49528489	-1928627,512	-8069377,510
9	-3073,49449107	-1928627,014	-8069375,427
10	-3073,49569160	-1928627,767	-8069378,577

По приведённым в таблице 3.3 значениям видно, что наиболее энергетически выгодным является шестой комплекс.

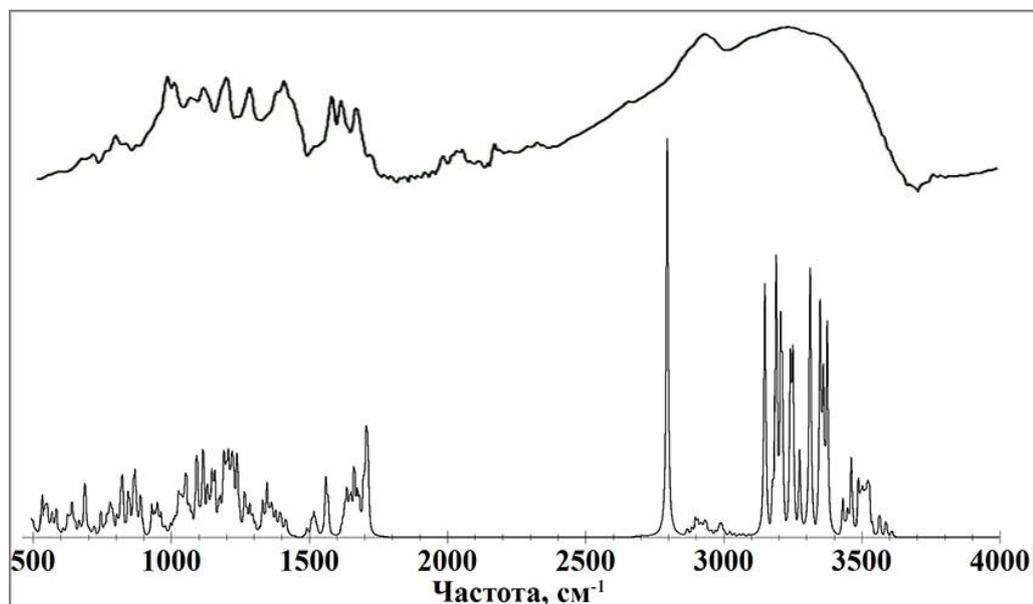


Рисунок 3.9. Экспериментальный ИК спектр комплекса НА-доксорубицин [11] (вверху) и комбинированный ИК спектр для десяти рассчитанных вариантов молекулярных комплексов АТКК-доксорубицин (внизу)

Результаты расчётов, представляющие собой суперпозицию ИК спектров десяти комплексов АТКК - доксорубицин, на рисунке 3.9 сравниваются с экспериментальным ИК спектром порошка комплекса НА-доксорубицин, взятым из работы [11]. Рассчитанный и экспериментальный ИК спектры хорошо согласуются друг с другом, в частности, область валентных колебаний связей С-Н (2900 до 3000  $\text{см}^{-1}$ ), широкая область валентных колебаний связей О-Н (3150 до 3600  $\text{см}^{-1}$ ), пик на частоте 2797  $\text{см}^{-1}$ , соответствующий валентным колебаниям связи О-Н мостика О-Н...N в комплексе АТКК-доксорубицин.

Не исключено, что широкие границы области валентных колебаний связей О-Н в экспериментальном спектре обусловлены наличием большого количества водородных связей в исследуемом образце, содержащем различные комплексы НА с доксорубицином, включая рассмотренные варианты взаимодействия.

### 3.4 Моделирование взаимодействия АТКК с митоксантроном

Рассмотрим оптимизированную структуру (рисунок 3.10) молекулы митоксантрона и рассчитанный ИК спектр митоксантрона в сравнении с экспериментальным ИК спектром порошка митоксантрона (рисунок 3.11), взятым из работы [12].

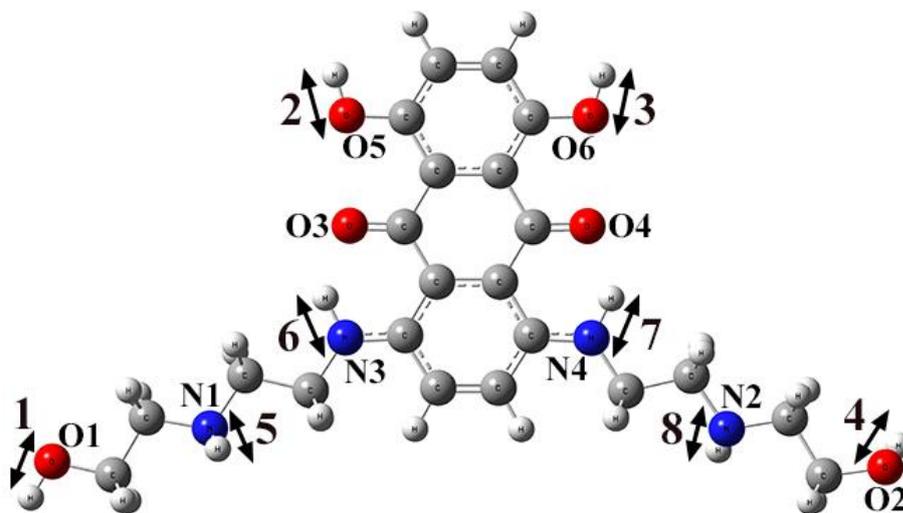


Рисунок 3.10. Структура молекулы митоксантрона с обозначением атомов и связей, которые могут участвовать в водородном связывании

Молекула митоксантрона включает в себя 6 атомов кислорода (O1-O6 на рисунке 3.10) и 4 атома азота (N1-N4 на рисунке 3.10), которые могут участвовать в образовании водородных связей в качестве акцептора, а также 4 связи O-H (1-4 на рисунке 3.10) и 4 связи N-H (5-8 на рисунке 3.10), в которых атомы водорода могут участвовать в образовании водородных связей в качестве донора.

В высокочастотной области рассчитанного ИК спектра митоксантрона пики 1-4 и 5-8 (рисунок 3.11) соответствуют валентным колебаниям связей O-H (1-4 на рисунке 3.10) и N-H (5-8 на рисунке 3.10). Частоты валентных колебаний связей O-H (1-4 на рисунке 3.11) составляют: 1 – 3597  $\text{см}^{-1}$ , 2 – 3557  $\text{см}^{-1}$ , 3 – 3557  $\text{см}^{-1}$ , 4 – 3573  $\text{см}^{-1}$ , длины связей - 0,97 Å; частоты валентных колебаний связей N-H (5-8 на рисунке 3.11): 5 – 3309  $\text{см}^{-1}$ , 6 – 3290  $\text{см}^{-1}$ , 7 – 3290  $\text{см}^{-1}$ , 8 – 3311  $\text{см}^{-1}$ , длины связей - 1,02 Å.

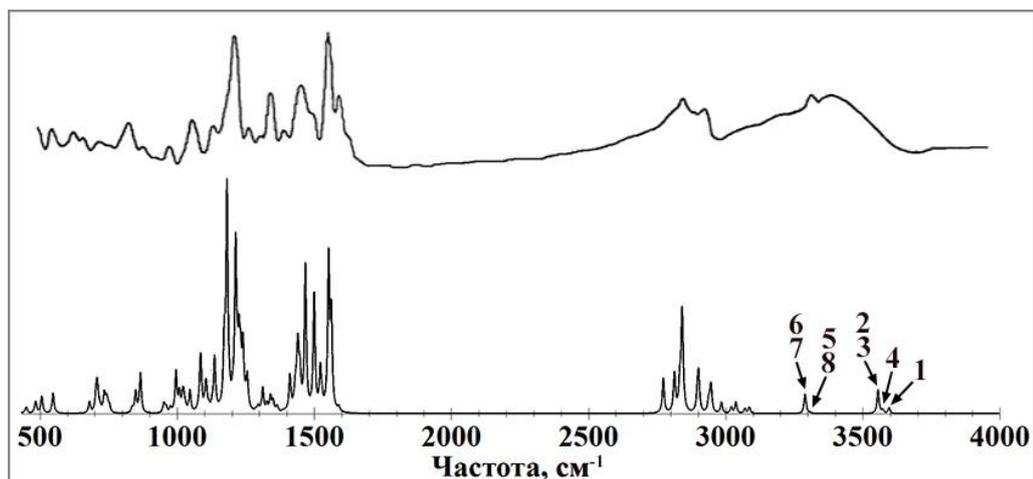
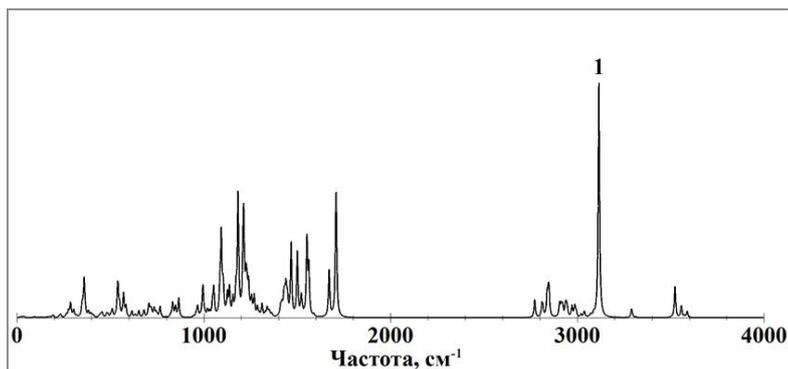
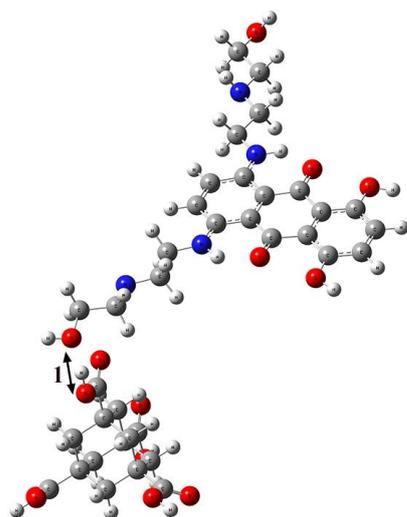


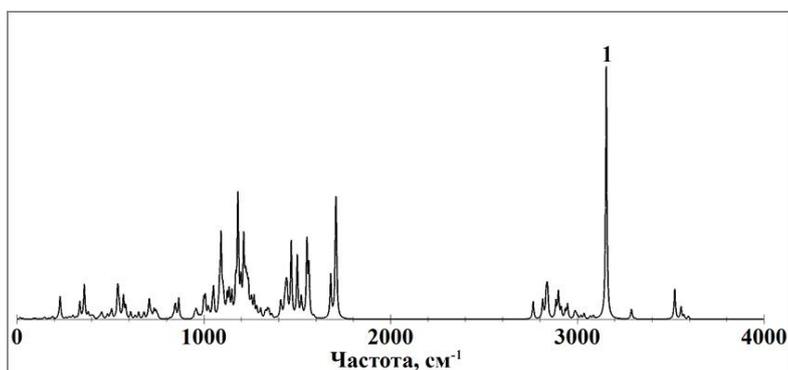
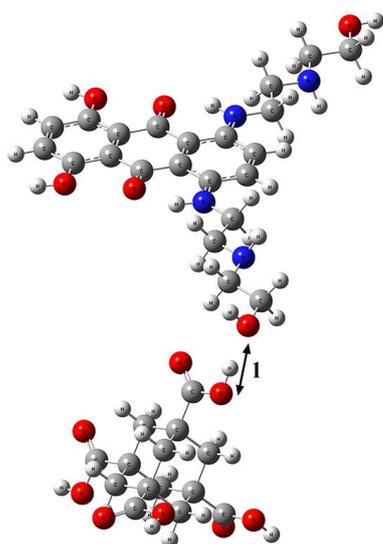
Рисунок 3.11. Экспериментальный [12] (вверху) и рассчитанный (внизу) ИК спектры митоксантрона

Как и в случае с доксорубицином из-за наличия в составе молекулы митоксантрона большого количества атомов, которые могут участвовать в образовании водородных связей в качестве донора или акцептора, весьма вероятна ситуация, при которой водородное связывание молекул препарата с поверхностью НА будет происходить с участием разных атомов. Для проверки данного предположения необходимо рассмотреть различные варианты комплексообразования.

В ходе исследований были рассмотрены различные варианты взаимного расположения АТКК и митоксантрона с целью проверки возможности образования водородных связей между атомами карбоксильной группы АТКК и всеми атомами молекулы митоксантрона, которые могут выступать в роли донора или акцептора при водородном связывании. Для каждого варианта взаимного расположения АТКК и митоксантрона была создана первичная атомистическая модель молекулярного комплекса. В результате проведённых процедур расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров АТКК и митоксантрона было получено десять различных вариантов комплексов, в которых образуется минимум одна водородная связь (рисунки 3.12-3.16).



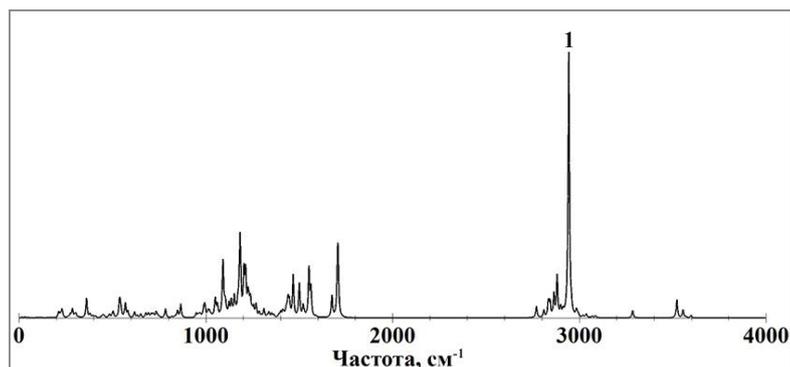
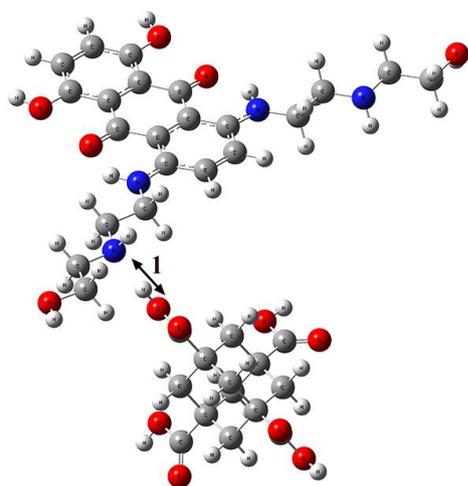
а



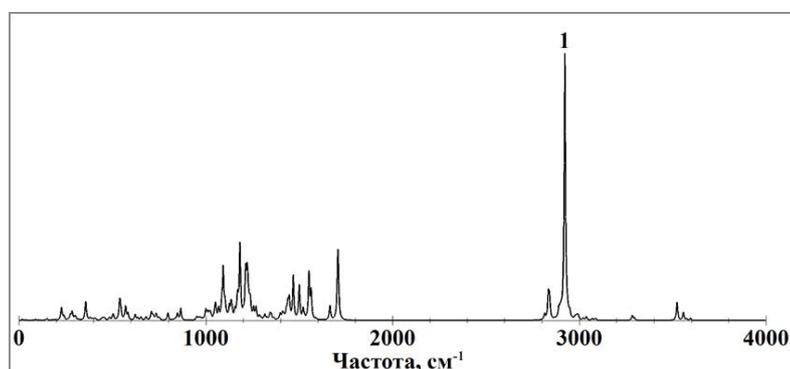
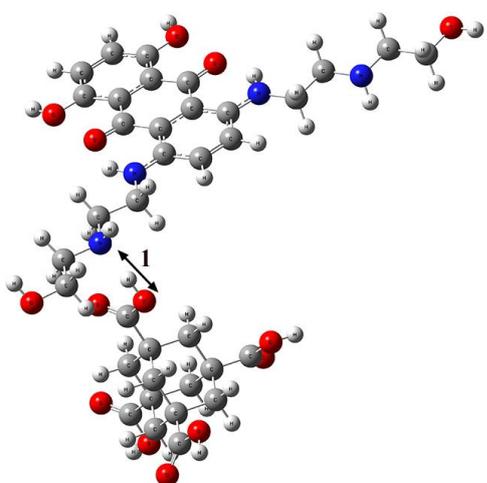
б

Рисунок 3.12. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и митоксантрона: вариант 1 (а), вариант 2 (б)

По полученным спектрам для комплексов 1 и 2 (рисунок 3.12) видно, что в данных комплексах между АТКК и митоксантроном образуется одна водородная связь. Пики на частотах  $3115\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.12а) и  $3156\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.12б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, участвующей в образовании водородных связей с атомами кислорода митоксантрона (О1 и О2 на рисунке 3.10 соответственно).



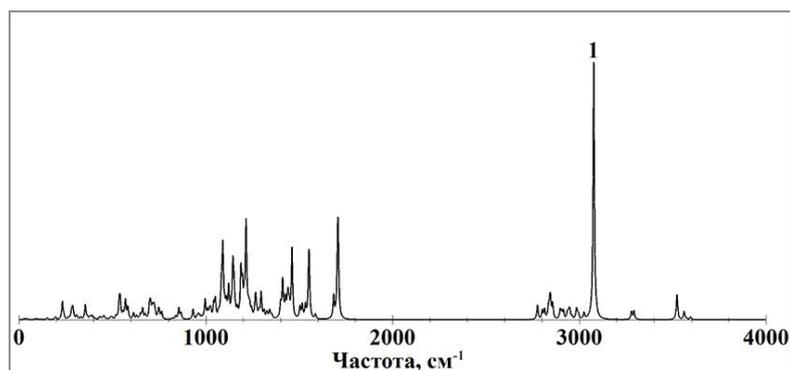
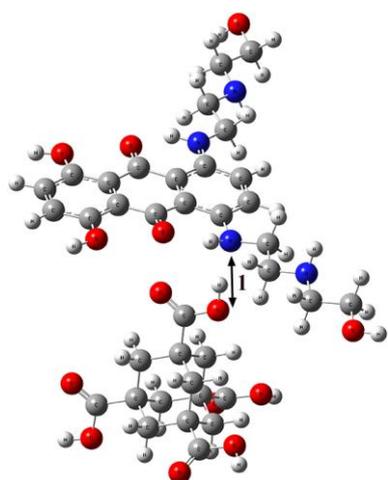
а



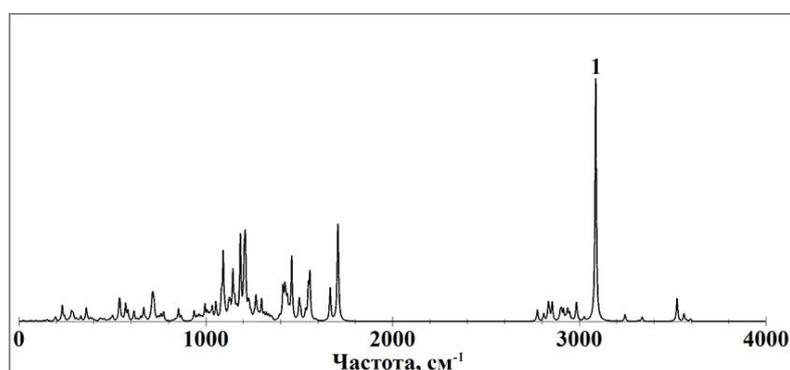
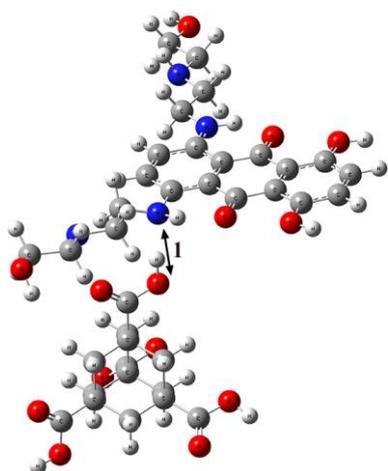
б

Рисунок 3.13. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и митоксантрона: вариант 3 (а), вариант 4 (б)

В комплексах 3 и 4 между АТКК и митоксантроном образуется одна водородная связь. Пики на частотах  $2944\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.13а),  $2923\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.13б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородных связей с митоксантроном, где в роли акцепторов выступают атомы азота (N1 и N2 на рисунке 3.10 соответственно).



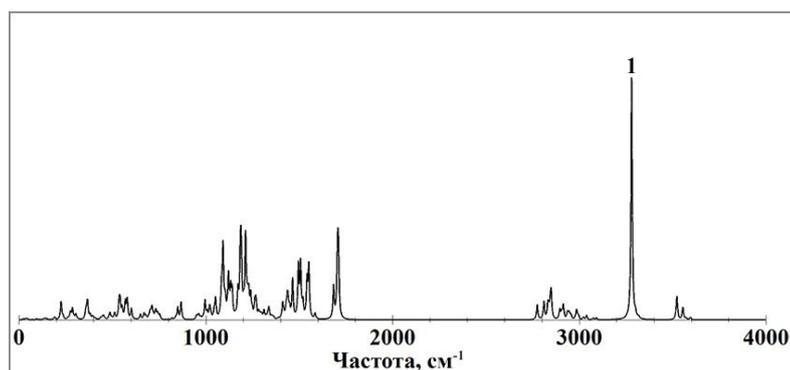
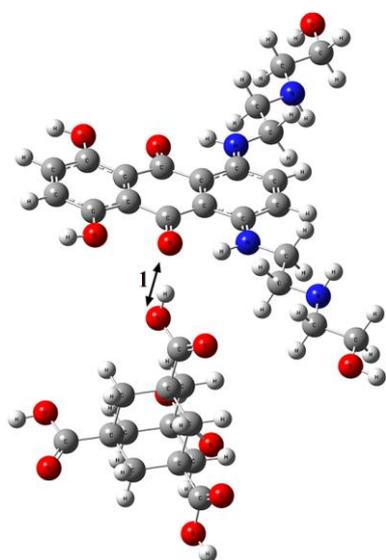
а



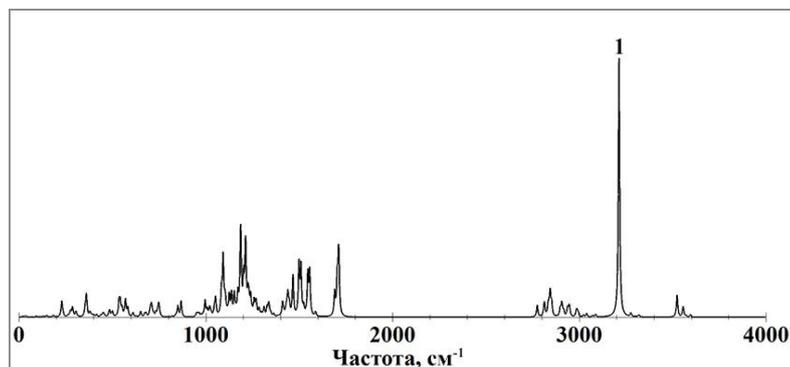
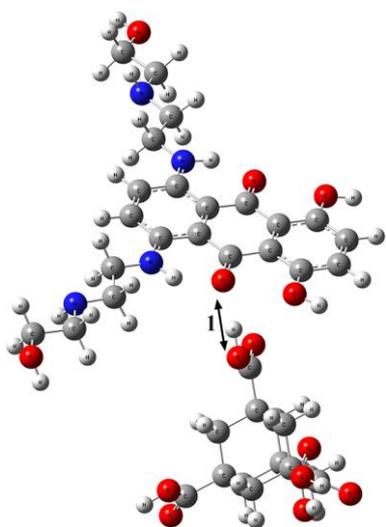
б

Рисунок 3.14. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и митоксантрона: вариант 5 (а), вариант 6 (б)

В полученных молекулярных комплексах 5 и 6 между АТКК и митоксантроном также образуется только одна водородная связь. Пики на частотах  $3078\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.14а) и  $3088\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.14б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородных связи с атомами азота митоксантрона (N3 и N4 на рисунке 3.10 соответственно).



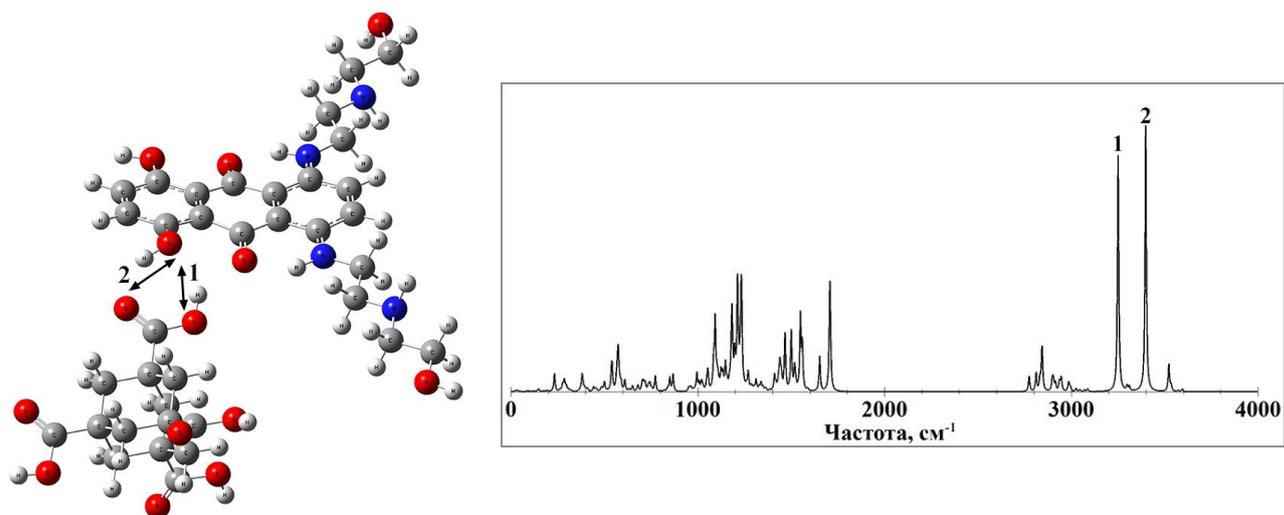
а



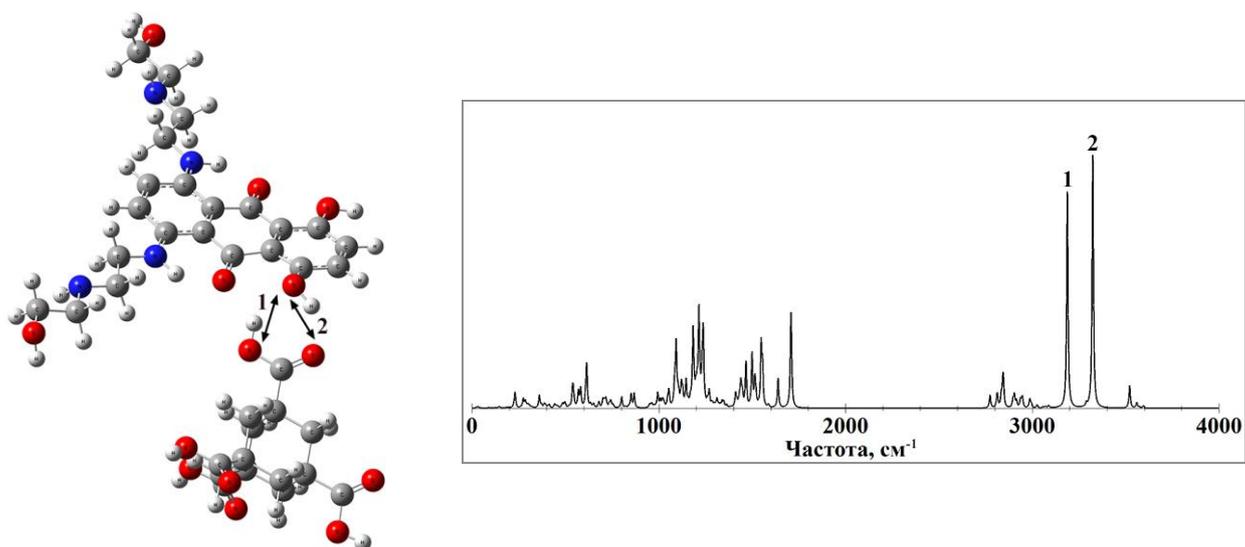
б

Рисунок 3.15. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и митоксантрона: вариант 7 (а), вариант 8 (б)

Пики на частотах  $3280 \text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.15а),  $3213 \text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.15б) в полученных ИК спектрах для 7 и 8 комплексов соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в АТКК, участвующей в образовании водородных связей с митоксантроном. При этом в роли акцепторов в митоксантроне выступают атомы кислорода (О3 и О4 на рисунке 3.10). Таким образом, в комплексах 7 и 8 между АТКК и митоксантроном образуется по одной водородной связи.



а



б

Рисунок 3.16. Структуры (слева) и рассчитанные ИК спектры (справа) для двух вариантов молекулярных комплексов АТКК и митоксантрона: вариант 9 (а), вариант 10 (б)

По полученным ИК спектрам для комплексов 9 и 10 (рисунок 3.16) видно, что в данных комплексах между АТКК и митоксантроном образуются две водородные связи. Пики на частотах  $3251\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.16а) и  $3188\text{ см}^{-1}$  (№1 на рисунке 3.16б) соответствуют валентным колебаниям связи О-Н в карбоксильной группе АТКК, участвующей в образовании водородных связей с атомами кислорода митоксантрона (О5 и О6 на рисунке 3.10 соответственно), а пики на частотах  $3399\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке 3.16а) и  $3324\text{ см}^{-1}$  (№2 на рисунке

3.16б) соответствуют валентным колебаниям связей О-Н в митоксантроне (№2 и №3 на рисунке 3.10 соответственно), участвующих в образовании водородных связей с АТКК.

Для оценки силы водородных связей во всех десяти комплексах проанализируем параметры связей, представленные в таблице 3.4. В первом столбце таблицы 1 указаны номера комплексов и водородных связей, во втором – длины водородных связей Н...О и Н...N, в третьем – полные длины водородных мостиков О–Н...О и О–Н...N, в четвёртом – частоты валентных колебаний связей О-Н, в пятом – сдвиг этих частот после образования молекулярного комплекса, в шестом - энергии водородных связей, рассчитанные по формуле (3.1), в седьмом – интенсивность спектральных пиков для соответствующих частот.

Таблица 3.4. Рассчитанные параметры водородных связей в десяти вариантах комплекса 1,3,5,7-адамтантетракарбоновая кислота-митоксантрон

№ комп. / № связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...B}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	Частотный сдвиг $\Delta\nu$ , $cm^{-1}$	Энергия связи $-\Delta H$ , ккал/моль	Интенсивность $I_{IR}$ , км/моль
1/1	1,74	2,74 (ОН...О)	3115	408	5,8	1347
2/1	1,74	2,74 (ОН...О)	3156	367	5,4	1450
3/1	1,79	2,80 (ОН...N)	2944	579	7,0	2480
4/1	1,78	2,80 (ОН...N)	2923	600	7,1	2528
5/1	1,84	2,84 (ОН...N)	3078	445	6,0	1707
6/1	1,84	2,84 (ОН...N)	3088	435	6,0	1857
7/1	1,77	2,76 (ОН...О)	3280	243	4,3	1621
8/1	1,75	2,75 (ОН...О)	3213	310	5,0	1984
9/1	1,87	2,86 (ОН...О)	3251	272	4,6	1576
9/2	1,89	2,87 (ОН...О)	3399	158	3,3	1774
10/1	1,86	2,86 (ОН...О)	3188	335	5,2	1653
10/2	1,87	2,86 (ОН...О)	3324	233	4,2	1920

По данным из таблицы 3.4 можно заметить, что наиболее сильной является водородная связь, которая образуется с участием связи О-Н в АТКК и атома азота в митоксантроне (четвёртый комплекс), что проявляется в наибольшем частотном сдвиге её колебания в длинноволновую область ( $600\text{ см}^{-1}$ ). При этом энергия

данной водородной связи составляет 7,1 ккал/моль, а интенсивность спектрального пика – 2528 км/моль. Стоит отметить, что все водородные связи, образовавшиеся с участием атомов азота, являются более сильными, чем все водородные связи, образованные с участием атомов кислорода в качестве акцепторов.

Водородные связи для большинства молекулярных комплексов АТКК-митоксантрон можно охарактеризовать как связи средней силы, так как величина частотного сдвига для них варьируется от 310 см<sup>-1</sup> до 600 см<sup>-1</sup>, а энергия связи не превышает 7,2 ккал/моль. Вторая водородная связь в девятом комплексе может быть охарактеризованы как наиболее слабая связь, так как величина частотного сдвига для неё составляет 158 см<sup>-1</sup>, а энергии связи 3,3 ккал/моль.

Можно предполагать, что в молекулярном комплексе НА-митоксантрон может быть восемь водородных связей средней силы и четыре слабых водородных связи.

Среднее значение энергии связи для двенадцати водородных связей составляет 5,3 ккал/моль, что превышает полученное среднее значение энергии связи для комплексов АТКК-доксорубицин.

В таблице 3.5 указаны рассчитанные энергии для различных вариантов молекулярных комплексов.

Таблица 3.5. Рассчитанные энергии десяти комплексов АТКК-митоксантрон

Номер комплекса	Энергия комплекса		
	а.е.	ккал/моль	кДж/моль
1	-2670,498292	-1675745,690	-7011319,967
2	-2670,497567	-1675745,235	-7011318,063
3	-2670,500599	-1675747,137	-7011326,021
4	-2670,500676	-1675747,186	-7011326,226
5	-2670,514645	-1675755,951	-7011362,899
6	-2670,515067	-1675756,216	-7011364,008
7	-2670,494475	-1675743,295	-7011309,946
8	-2670,495310	-1675743,819	-7011312,139
9	-2670,505360	-1675750,125	-7011338,523
10	-2670,505956	-1675750,499	-7011340,088

По приведённым в таблице 3.5 значениям видно, что наиболее энергетически выгодным является шестой комплекс.

На рисунке 3.17 суперпозиция рассчитанных ИК спектров десяти комплексов АТКК - митоксантрон сравнивается с экспериментальным ИК спектром порошка комплекса НА-митоксантрон, взятым из работы [12]. Стоит отметить хорошее согласие между рассчитанным и измеренным ИК спектрами, в частности, в области валентных колебаний связей С-Н ( $2800$  до  $3000\text{ см}^{-1}$ ), широкой области валентных колебаний связей О-Н ( $3100$  до  $3600\text{ см}^{-1}$ ), пиках на частотах  $2923\text{ см}^{-1}$  и  $2944\text{ см}^{-1}$ , соответствующих валентным колебаниям связи О-Н мостиков О-Н...N.

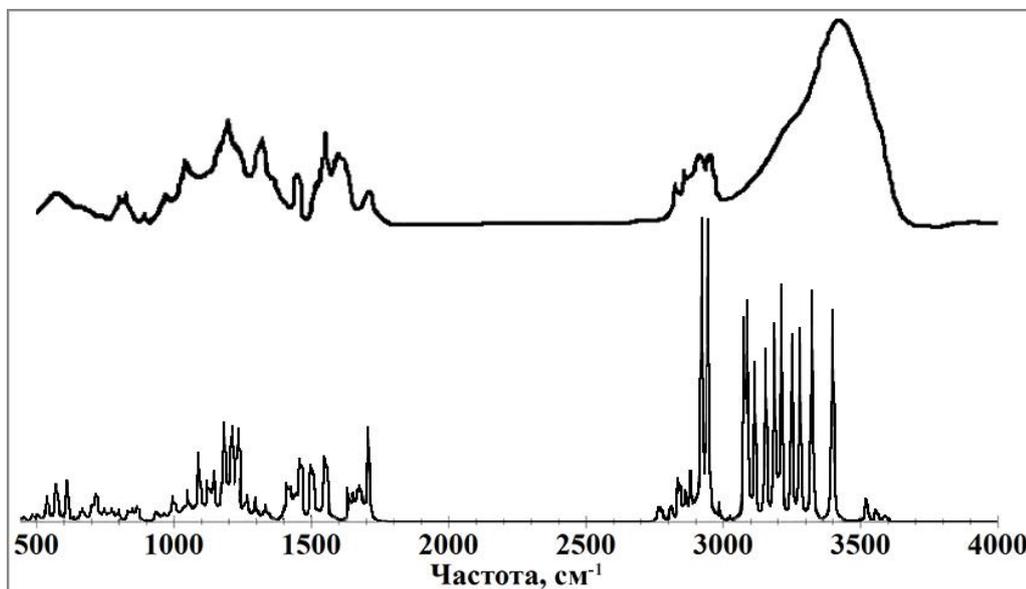


Рисунок 3.17. Экспериментальный ИК спектр комплекса НА-митоксантрон [12] (вверху) и комбинированный ИК спектр для десяти рассчитанных вариантов молекулярных комплексов 1,3,5,7-адамтантетракарбоновая кислота-митоксантрон (внизу)

Как и в случае с доксорубицином широкие границы области валентных колебаний связей О-Н в экспериментальном ИК спектре могут быть обусловлены наличием большого количества водородных связей в полученном образце, содержащем различные комплексы НА с митоксантроном, в том числе и рассмотренные варианты.

### 3.5 Выводы

По результатам проведённых процедур расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров было получено по десять вариантов комплексов АТКК-доксорубицин и АТКК-митоксантрон. На основе сравнительного анализа рассчитанных ИК спектров комплексов с рассчитанными ИК спектрами одиночных молекул определены величины частотных сдвигов. В десяти различных позициях взаимодействия между АТКК и доксорубицином образуются тринадцать водородных связей. По совокупности параметров одна из водородных связей, образованная с участием атома азота из аминогруппы доксорубицина, является достаточно сильной, при этом ещё пять водородных связей представляют собой связи средней силы. В десяти позициях взаимодействия между АТКК и митоксантроном образуются двенадцать водородных связей, восемь из которых представляют собой связи средней силы, при этом наиболее сильными являются связи, образовавшиеся с участием атомов азота митоксантрона. Стоит отметить, что среднее значение энергии водородной связи в комплексах АТКК-митоксантрон больше, чем в комплексах АТКК-доксорубицин, что может быть обусловлено наличием в молекуле митоксантрона большего числа атомов азота, с участием которых в рассмотренных комплексах образуются более сильные связи, чем с участием атомов кислорода в качестве акцепторов. Основываясь на этом, можно сделать вывод, что митоксантрон может быть способен более эффективно загружаться на поверхность НА посредством водородных связей, чем доксорубицин.

Для сравнения с экспериментальными ИК спектрами молекулярных комплексов НА-доксорубицин [11] и НА-митоксантрон [12] были использованы комбинированные ИК спектры, полученные как суперпозиции рассчитанных ИК спектров для десяти различных случаев комплексообразования. При сравнении рассчитанных и экспериментальных ИК спектров наблюдалась их хорошая согласованность, особенно в высокочастотной области.

Можно констатировать, что широкие границы области валентных колебаний связей О-Н в экспериментальных ИК спектрах могут быть обусловлены наличием большого количества водородных связей в исследуемых образцах, содержащих различные комплексы НА с доксорубицином или митоксантроном, включая рассмотренные варианты взаимодействия.

Полученные результаты показывают, что между рассмотренными препаратами и карбоксилированными НА может происходить достаточно сильное супрамолекулярное взаимодействие на основе водородных связей. Именно для супрамолекулярного взаимодействия характерно большое число средних и слабых связей, которые в комплексе обеспечивают высокую устойчивость супрамолекулярных ансамблей [10,70].

Образованные водородные связи можно рассматривать как один из базовых механизмов комплексообразования для реализации адресной доставки лекарств и удержания лекарственного препарата в клетках и, как следствие этого, для повышения терапевтической эффективности лекарства, как это наблюдалось в экспериментальных работах по доксорубицину [11,153-155] и митоксантрону [12].

Результаты данной главы опубликованы в монографии [178] и работах [185-188,203-208].

## **Глава 4. Исследование влияния водного окружения на наноалмазы и их комплексы с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами**

### **4.1 Водные кластеры и их моделирование**

Межмолекулярные водородные связи можно рассматривать как один из базовых механизмов комплексообразования в процессе адсорбции для реализации адресной доставки и повышения терапевтической эффективности лекарственных веществ. В рассмотренных в предыдущей главе экспериментальных работах описанный механизм адресной доставки был основан на контролируемой загрузке лекарственного средства на поверхность в результате адсорбции в растворах с уровнем pH от 7 и выше, а затем высвобождении лекарственных веществ с поверхности НА внутри опухолевых клеток при более низком уровне pH.

Самым распространённым растворителем на нашей планете является вода, которая в значительной степени присутствует в организме человека. Вода, превосходящая по своим аномальным физико-химическим свойствам все природные вещества, играет важную роль в различных биохимических и метаболических процессах, являясь универсальным растворителем и реагентом для многих химических реакций (гидролиз, окислительно-восстановительные реакции и др.) [171,172]. Взаимодействие воды с поверхностно-модифицированными НА является критическим для многих возможных применений НА, включая биомедицину [173]. Поэтому особенно важно исследовать природу и механизмы взаимодействия НА, имеющих различную функционализацию поверхности, с молекулами воды. В настоящее время множество теоретических и экспериментальных работ посвящено изучению взаимодействия НА с водными кластерами (см., например, работы [121,173-175]). При этом под водным кластером понимается совокупность молекул воды, соединённых между собой посредством водородных связей.

По причине важности водного окружения для комплексообразования и адресной доставки наиболее актуальным было бы рассмотреть влияние молекул

воды на водородные связи, образующиеся в комплексах карбоксилированных НА с доксорубицином и митоксантроном, которые были получены в результате молекулярного моделирования и описаны в предыдущей главе.

Таким образом, целью данной главы является изучение параметров межмолекулярных водородных связей, образующихся в водных кластерах с НА, имеющими различную модификацию поверхности, а также в комплексах карбоксилированных НА с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами в водном окружении на основе расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров с последующим анализом частотных сдвигов.

Как и в предыдущих главах, для молекулярного моделирования использовался программный комплекс Gaussian 09 [125]. Начальные молекулярные модели водных кластеров были построены с использованием программ GaussView [126] и Avogadro [127]. Оптимизация геометрической структуры водных кластеров и расчёт спектров осуществлялись на основе методов теории функционала плотности (ТФП) [110,114] с использованием функционала B3LYP [114] и базисного набора 6-31G(d).

Для каждого варианта водного кластера с помощью компьютерного моделирования были рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры. Для учёта ангармонизма во взаимодействии и снижения степени расхождения между экспериментальными и вычисленными данными были использованы выведенные масштабированные множители для всех рассчитанных частот: 0,8742 (диапазон 0 — 1000  $\text{cm}^{-1}$ ); 0,9306 (диапазон 1000 — 2000  $\text{cm}^{-1}$ ); 0,956 (диапазон выше 2000  $\text{cm}^{-1}$ ).

Все модели водных кластеров составлялись на основе существующего представления о молекулярной сетке воды, согласно которому каждая из молекул связывается водородными связями с 4 другими молекулами воды [171,172]. В каждой молекуле воды ковалентные связи О-Н образуют водородные связи с соседними молекулами воды, участвуя в качестве доноров водородной связи, кроме того, атом кислорода выступает в качестве акцептора двух других

водородных связей с участием ковалентных О-Н связей соседних молекул (рисунок 4.1) [171,172].

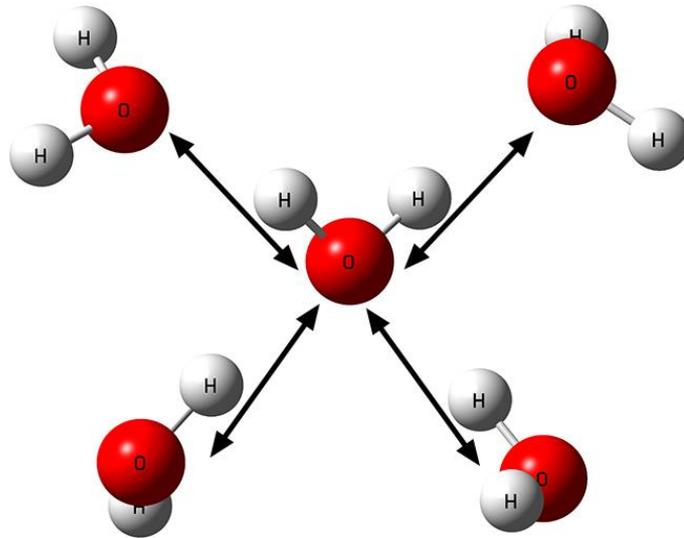


Рисунок 4.1. Фрагмент водной структуры с обозначением водородных связей

Пример полученной структуры и рассчитанного ИК спектра кластера из 100 молекул воды представлены на рисунках 4.2 и 4.3 соответственно.

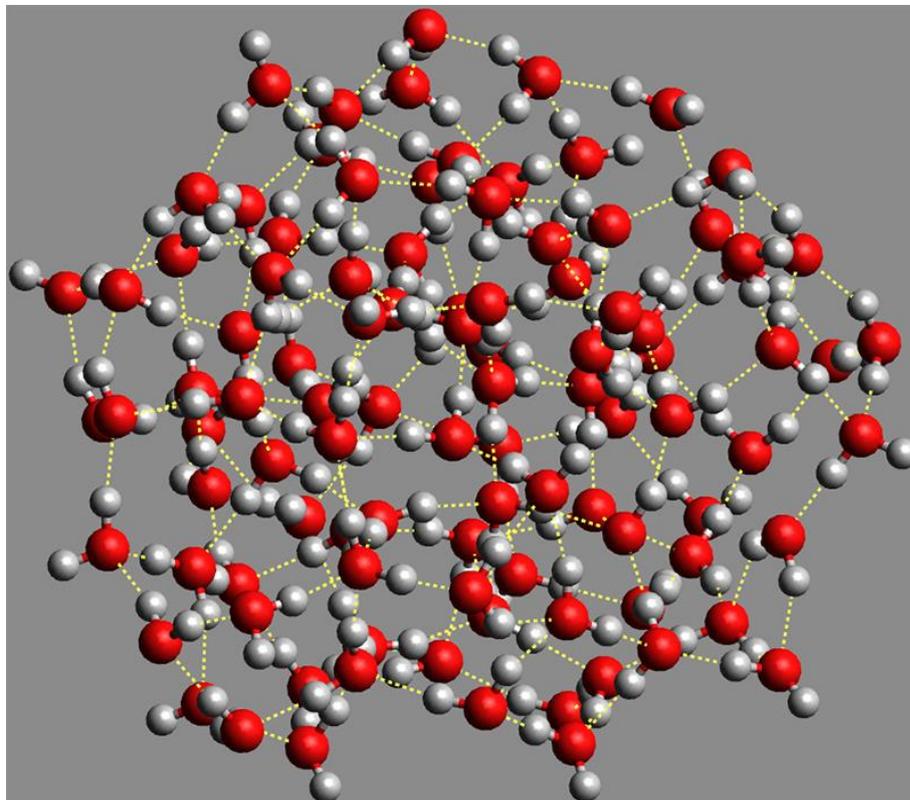


Рисунок 4.2. Структура водного кластера из 100 молекул с обозначением водородных связей

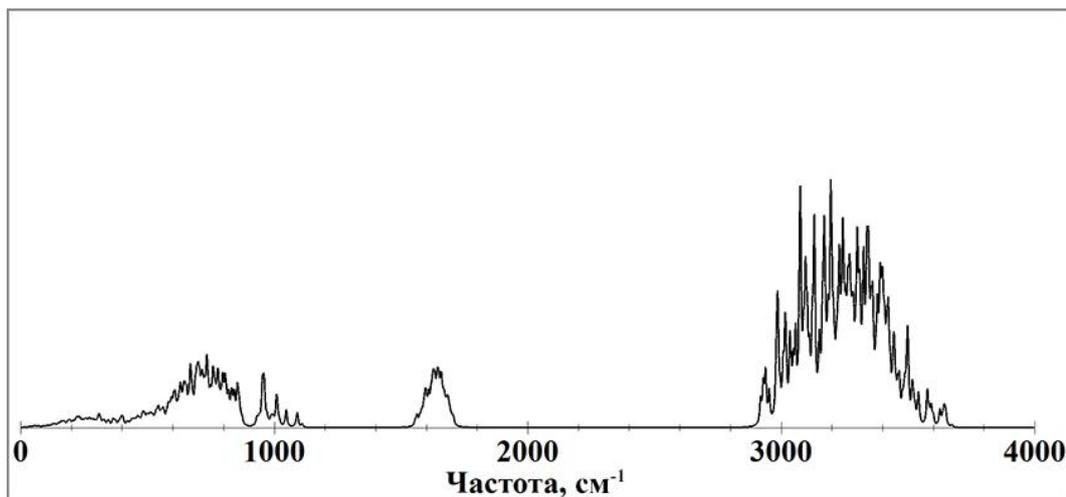


Рисунок 4.3. Рассчитанный ИК спектр водного кластера из 100 молекул

В высокочастотной области рассчитанного ИК спектра водного кластера из 100 молекул (рисунок 4.3) можно заметить множество пиков в диапазоне частот от  $2920\text{ см}^{-1}$  до  $3650\text{ см}^{-1}$ , которые соответствуют валентным симметричным и антисимметричным колебаниям ковалентных связей О-Н. Широкие границы области валентных колебаний связей О-Н обусловлены образованием большого количества водородных связей между молекулами воды.

В валентных симметричных колебаниях молекулы воды участвуют две ковалентные связи О-Н. Таким образом, в случае участия обеих О-Н связей в водородном связывании с соседними молекулами необходимо учитывать, что сдвиг частоты валентных симметричных колебаний молекулы воды будет обусловлен образованием сразу двух водородных связей, а не одной, что следует учитывать при оценке силы образующихся водородных связей. При этом модель кластера является только фрагментом структуры воды, по этой причине при создании модели не удаётся достичь полного связывания с 4 другими молекулами для некоторых молекул воды, находящихся на границе кластера. Например, в полученном кластере из 100 молекул воды (рисунок 4.2) образуется 178 водородных связей.

## 4.2 Моделирование водных кластеров, содержащих наноалмазы с различной функционализацией поверхности

Для изучения параметров межмолекулярных водородных связей, образующихся в водных кластерах с НА, имеющими различную модификацию поверхности, были рассмотрены молекулы адамантана (рисунок 1.5а), 1,3,5,7-адамантантетракарбоновой кислоты (АТКК, рисунок 2.7), 1,3,5,7-адамантантетрола [176] (АТ, рисунок 4.4а) и 1,3,5,7-тетрааминоадамантана [177] (ТАА, рисунок 4.4б), используемые в качестве аппроксимирующих моделей гидрированных, карбоксилированных, гидроксильных и аминированных НА соответственно. Структуры АТ и ТАА (рисунок 4.4) получены путём замещения в структуре адамантана атомов водорода при четырёх узловых атомах углерода (1,3,5,7) на четыре гидроксильные группы (-ОН) и четыре аминогруппы (NH<sub>2</sub>) соответственно.

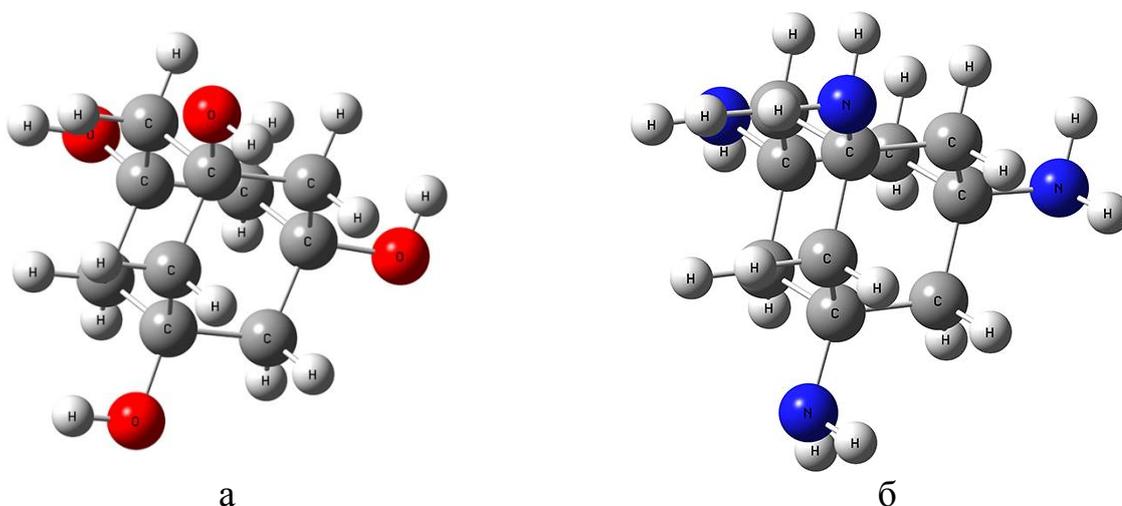


Рисунок 4.4. Структура молекул 1,3,5,7-адамантантетрола (АТ) C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (а) и 1,3,5,7-тетрааминоадамантана (ТАА) C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> (б)

Для изучения силы взаимодействия выбранных алмазоподобных наночастиц с различной модификацией поверхности с молекулами воды были построены начальные молекулярные модели кластеров из 100 молекул воды, содержащих рассмотренные молекулы, определены их равновесные геометрические конфигурации (рисунок 4.5) и рассчитаны ИК спектры (рисунок 4.6).

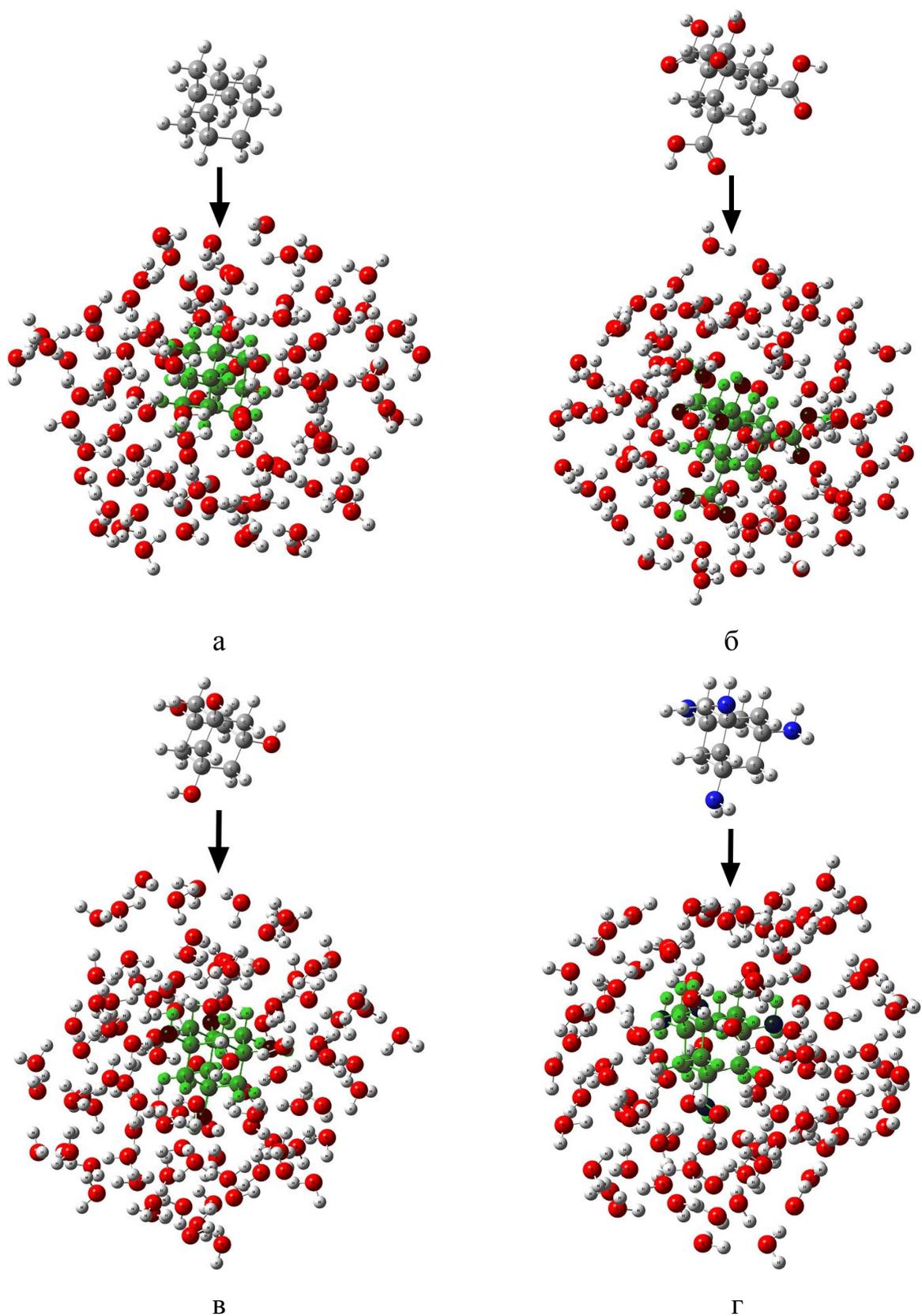


Рисунок 4.5. Структуры водных кластеров из 100 молекул воды, содержащих молекулу адамантана (а), АТКК (б), АТ (в) и ТАА (г)

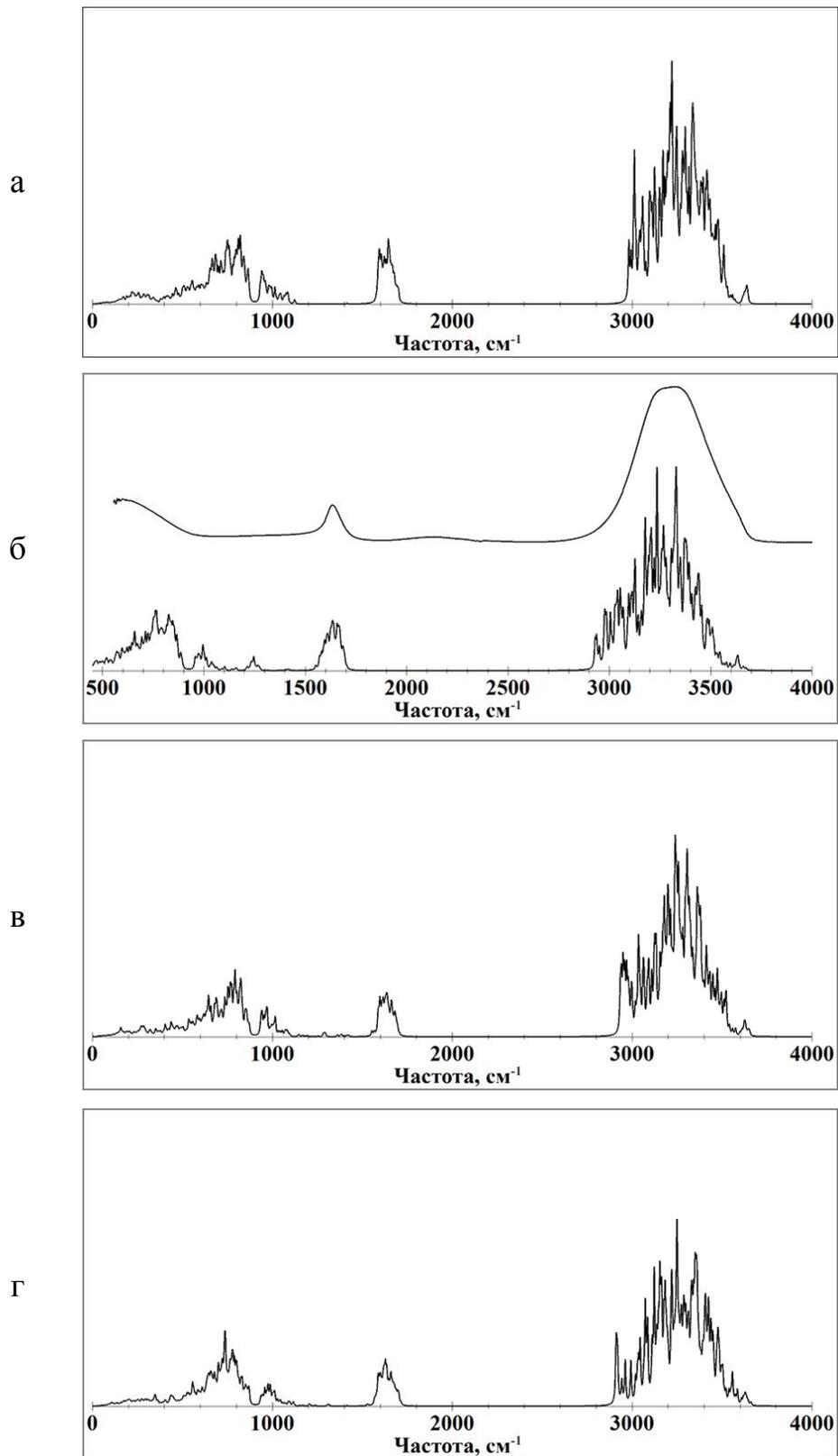


Рисунок 4.6. Рассчитанные ИК спектры водных кластеров из 100 молекул воды, содержащих молекулу адмантана (а), АТКК (б внизу), АТ (в), ТАА (г), экспериментальный ИК спектр водного раствора карбоксилированных наноалмазов (б сверху)

Помимо рассчитанных ИК спектров всех указанных соединений на рисунке 4.6 также представлен экспериментальный ИК спектр раствора карбоксилированных НА, полученный совместно с коллегами из лаборатории лазерной спектроскопии растворов супрамолекулярных соединений и наноструктур (руководитель Т. А. Доленко) физического факультета Московского государственного университета.

На основе анализа полученных структур и ИК спектров водных кластеров из 100 молекул воды, содержащих молекулы алмазоподобных наночастиц с различной модификацией поверхности, были установлены типы и параметры образующихся межмолекулярных водородных связей.

Стоит отметить, что между молекулой адамантана и молекулами воды водородные связи не образуются, что обусловлено недостаточной степенью электроотрицательности атомов углерода.

Между карбоксильными группам АТКК и молекулами воды образуются водородные связи двух типов. В образовании связей первого типа участвуют ковалентные связи О-Н карбоксильных групп АТКК и атомы кислорода в молекулах воды, а в образовании связей второго типа участвуют атомы кислорода карбоксильных групп АТКК, связанные двойной ковалентной связью с атомами углерода, и ковалентные связи О-Н молекул воды (рисунок 4.7).

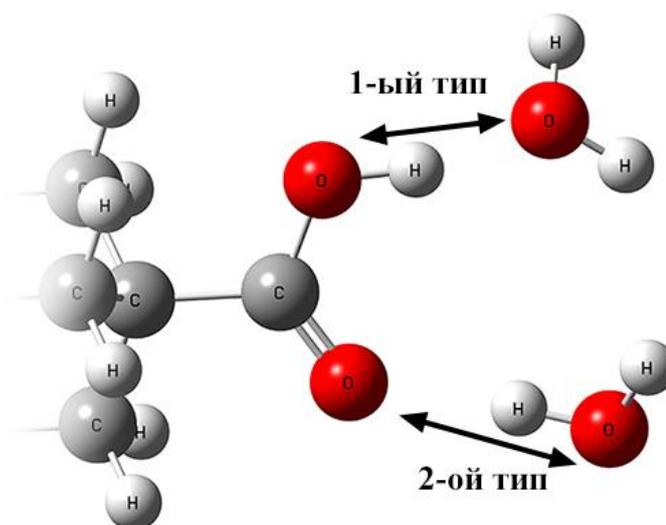


Рисунок 4.7. Типы водородных связей, образующихся с участием карбоксильных групп АТКК в водном кластере

Рассчитанные параметры водородных связей двух типов, образующихся при взаимодействии АТКК с молекулами воды в кластере, представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Рассчитанные параметры водородных связей двух типов, образующихся с участием карбоксильных групп АТКК в водном кластере

Тип/№ связи	Длина Н-связи $R_{H...O}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...O}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	$\Delta\nu$ , $cm^{-1}$
1/1	1,71	2,72	2938	585
1/2	1,72	2,73	2984	539
1/3	1,70	2,71	2930	593
1/4	1,71	2,72	2951	572
2/1	1,83	2,81	3324	241
2/2	1,80	2,79	3255	310
2/3	1,81	2,80	3302	263
2/4	1,86	2,84	3319	204

Таким образом, каждая карбоксильная группа образует по две водородные связи с молекулами воды в кластере. При этом средние величины частотных сдвигов составляют  $572\text{ cm}^{-1}$  и  $255\text{ cm}^{-1}$  для первого и второго типов водородных связей соответственно, что свидетельствует о большей силе водородных связей первого типа по сравнению со связями второго типа.

В полученном водном кластере с АТ между гидроксильными группам АТ и молекулами воды также образуются водородные связи двух типов. В образовании связей первого типа участвуют ковалентные связи О-Н гидроксильных групп АТ и атомы кислорода в молекулах воды, при этом в образовании связей второго типа участвуют атомы кислорода гидроксильных групп АТ и ковалентные связи О-Н молекул воды (рисунок 4.8).

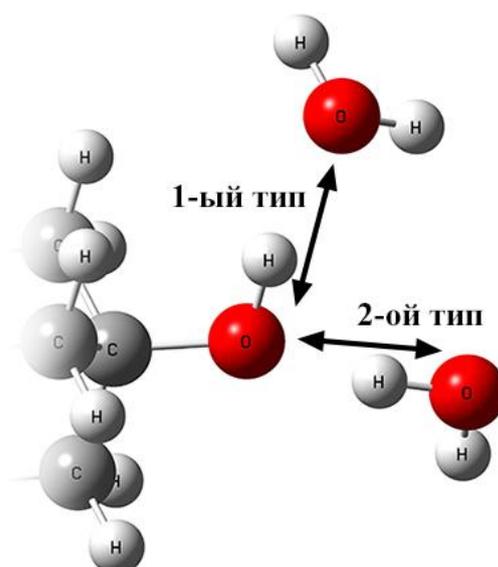


Рисунок 4.8. Типы водородных связей, образующихся с участием гидроксильных групп АТ в водном кластере

Результаты расчётов параметров водородных связей двух типов, образующихся при взаимодействии АТ с молекулами воды в кластере, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Рассчитанные параметры водородных связей двух типов, образующихся с участием гидроксильных групп АТ в водном кластере

Тип/№ связи	Длина Н-связи $R_{H...O}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...O}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	$\Delta\nu$ , $cm^{-1}$
1/1	1,74	2,73	3170	390
1/2	1,74	2,73	3186	374
1/3	1,80	2,79	3256	304
1/4	1,80	2,79	3249	311
2/1	1,79	2,78	3262	303
2/2	1,71	2,71	3134	431
2/3	1,71	2,71	3102	463
2/4	1,70	2,70	3018	547

По представленным результатам можно заметить, что каждая гидроксильная группа образует по две водородные связи с молекулами воды в кластере. Средние

величины частотных сдвигов составляют  $345\text{ см}^{-1}$  и  $436\text{ см}^{-1}$  для первого и второго типов водородных связей соответственно.

В отличие от комплексов с АТКК и АТ, в полученном варианте водного кластера с ТАА между аминогруппами ТАА и молекулами воды образуются водородные связи только одного типа. В водородном связывании участвуют атомы азота аминогрупп ТАА и ковалентные связи О-Н молекул воды (рисунок 4.9). При этом ковалентные связи N-H аминогрупп ТАА не участвуют в образовании водородных связей с молекулами воды.

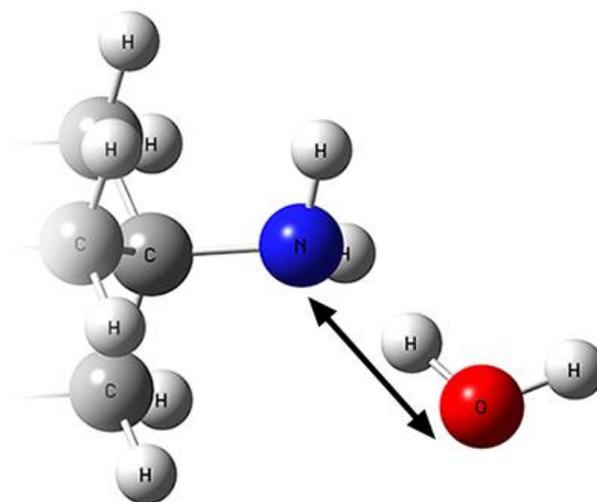


Рисунок 4.9. Тип водородных связей, образующихся с участием аминогрупп ТАА в водном кластере

Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся при взаимодействии ТАА с молекулами воды в кластере, представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся с участием аминогрупп ТАА в водном кластере

№ связи	Длина Н-связи $R_{\text{H}\dots\text{N}}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{\text{OH}\dots\text{N}}$ , Å	Частота $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$\Delta\nu$ , $\text{см}^{-1}$
1	1,68	2,70	2913	652
2	1,69	2,71	2917	648
3	1,69	2,71	2920	645
4	1,68	2,70	2911	654

Средняя величина частотных сдвигов для образующихся связей между молекулами воды и аминогруппами ТАА составляет  $650 \text{ см}^{-1}$ .

Для сравнения частотных сдвигов для каждого типа образующихся водородных связей рассмотрим диаграмму средних значений сдвигов частоты валентных колебаний ковалентных связей, участвующих в образовании водородных связей между функциональными группами алмазоподобных наночастиц и молекулами воды, представленную на рисунке 4.10.

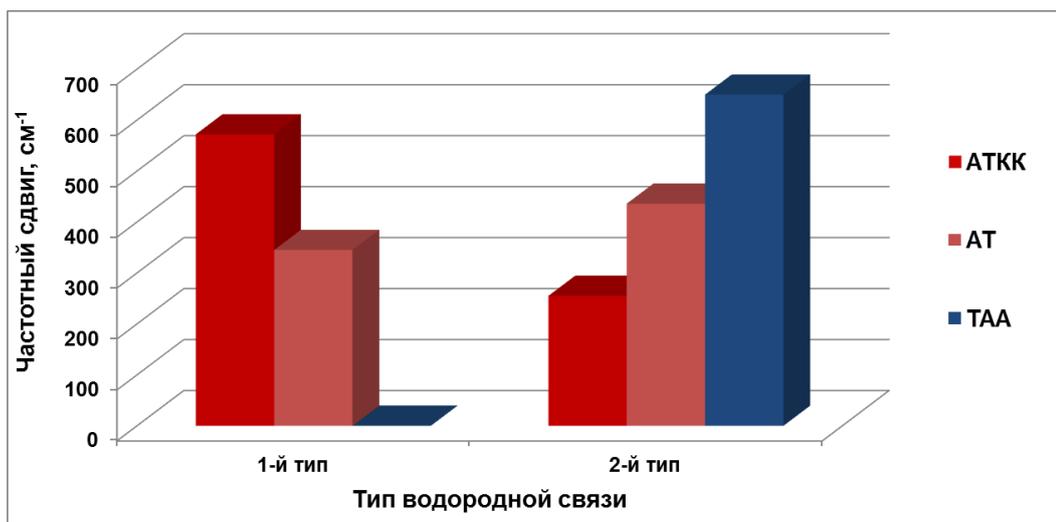


Рисунок 4.10. Диаграмма средних значений сдвигов частоты валентных колебаний ковалентных связей, участвующих в образовании водородных связей между функциональными группами алмазоподобных наночастиц и молекулами ВОДЫ

По диаграмме средних значений частотных сдвигов можно заметить, что связи первого типа, образованные с участием ковалентных О-Н связей функциональных групп и атомов кислорода молекул воды, в карбоксильных группах сильнее аналогичных связей в гидроксильных группах, при этом наиболее сильные связи второго типа, образовавшиеся с участием ковалентных О-Н связей молекул воды, формируются с участием аминогрупп.

На основе полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- С-Н связи на поверхности адамантана не образуют водородных связей с молекулами воды;

- все карбоксильные (COOH) и гидроксильные (OH) группы, расположенные на поверхностях АТКК и АТ соответственно, образуют по две водородные связи с молекулами воды, которые можно разделить на два типа;

- водородные связи первого типа, образованные с участием ковалентных O-H связей функциональных групп и атомов кислорода молекул воды, в карбоксильных группах сильнее аналогичных связей в гидроксильных группах, что выражается в большей величине среднего частотного сдвига валентных колебаний связей O-H ( $572 \text{ см}^{-1}$  против  $345 \text{ см}^{-1}$ );

- водородные связи второго типа, образовавшиеся с участием ковалентных O-H связей молекул воды и атомов кислорода функциональных групп, в гидроксильных группах сильнее аналогичных связей в карбоксильных группах, что выражается в большей величине среднего частотного сдвига валентных симметричных колебаний связей O-H молекул воды ( $436 \text{ см}^{-1}$  против  $255 \text{ см}^{-1}$ );

- все аминогруппы ( $\text{NH}_2$ ), расположенные на поверхности ТАА, образуют только по одной водородной связи с молекулами воды, при этом ковалентные N-H связи аминогрупп не участвуют в водородном связывании с молекулами воды;

- величина среднего частотного сдвига валентных симметричных колебаний молекул воды, участвующих в водородном связывании с атомами азота аминогрупп ТАА ( $650 \text{ см}^{-1}$ ), превышает полученные средние значения частотных сдвигов для водородных связей второго типа, образовавшихся как с карбоксильными, так и с гидроксильными группами.

#### **4.3 Исследование влияния водного окружения на параметры водородных связей, образующихся в комплексах карбоксилированных наноалмазов с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами**

Для оценки влияния водного окружения на водородные связи, образующиеся в комплексах биомолекул и противоопухолевых лекарственных средств с НА, были рассмотрены соединения, модели которых были получены во второй и третьей главах. В частности, были рассмотрены комплексы АТКК с аденином

(рисунок 2.18а) и с тимином (рисунок 2.20а), а также восьмой вариант комплекса АТКК-доксорубин (рисунок 3.7б) и четвёртый вариант комплекса АТКК-митоксантрон (рисунок 3.13б), в которых по результатам моделирования кристаллической фазы образуются наиболее сильные межмолекулярные водородные связи.

При создании моделей водных кластеров, содержащих вышеуказанные комплексы, мы исходили из правила, чтобы все входящие в комплексы молекулы (АТКК, аденина или тимина, доксорубина или митоксантрона) были окружены хотя бы одним слоем из молекул воды. На основе данного правила были построены начальные молекулярные модели кластеров из 105 молекул воды для комплексов НА с биомолекулами и из 180 молекул воды для комплексов НА с лекарственными препаратами.

Рассчитанные равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры водных кластеров из 105 молекул, содержащих комплексы карбоксилированных НА с биомолекулами, представлены на рисунках 4.11 и 4.12 соответственно.

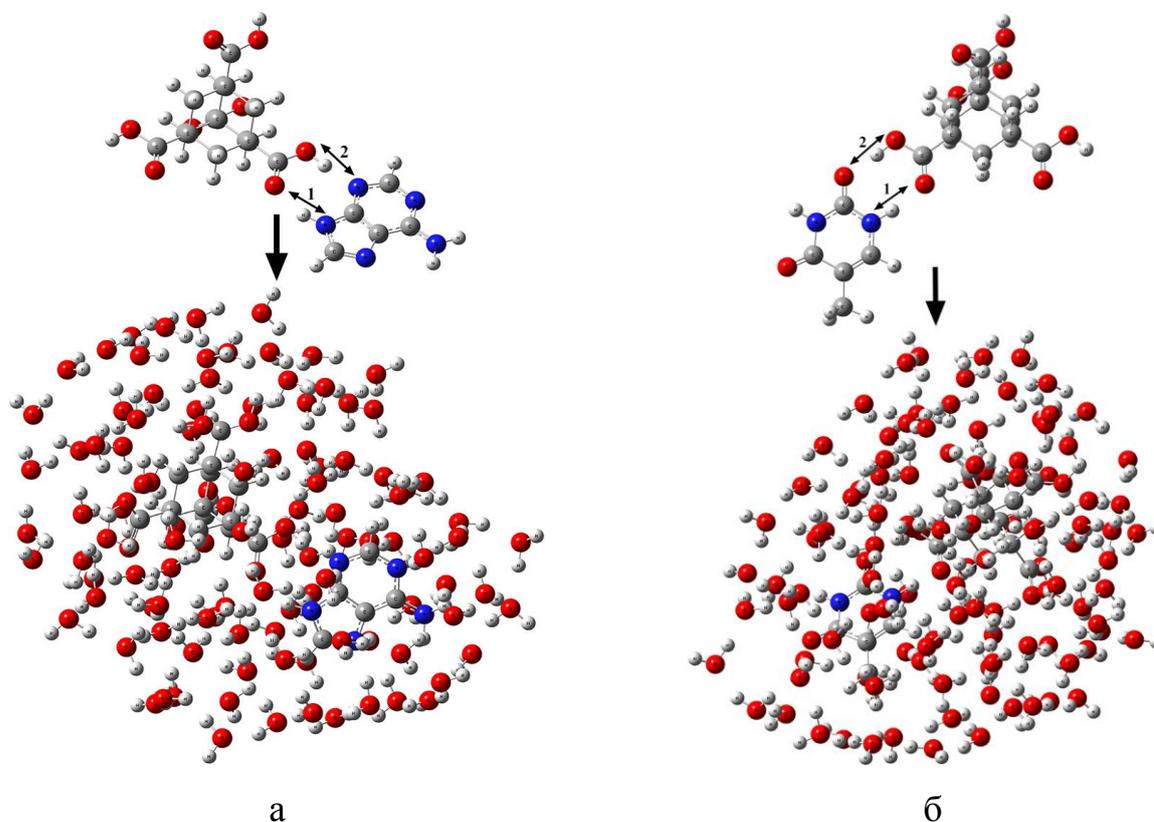


Рисунок 4.11. Структура кластеров из 105 молекул воды, содержащих комплексы АТКК-аденин (а) и АТКК-тимин (б)

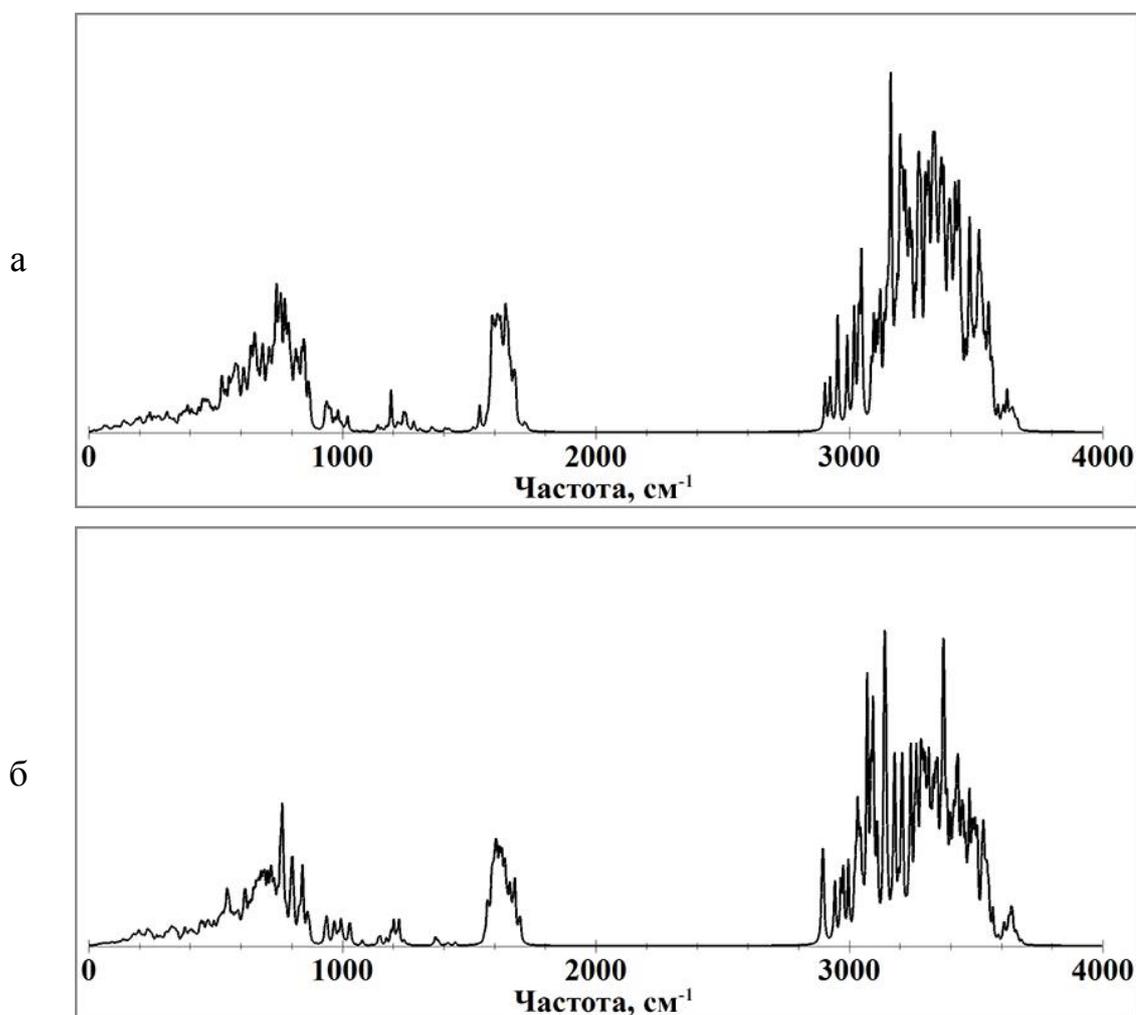


Рисунок 4.12. Рассчитанные ИК спектры кластеров из 105 молекул воды, содержащих комплекс АТКК-аденин (а) и АТКК-тимин (б)

Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся в комплексах АТКК-аденин и АТКК-тимин, помещённых в кластер из 105 молекул воды, представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся в комплексах АТКК-аденин и АТКК-тимин в водном кластере из 105 молекул воды

Тип помещённого в водный кластер комплекса	№ связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...B}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	$\Delta\nu$ , $cm^{-1}$
АТКК-аденин	1	1,96	2,98 (NH...O)	3300	190
	2	1,84	2,84 (OH...N)	3165	358
АТКК-тимин	1	2,2	3,22 (NH...O)	3414	67
	2	1,82	2,83 (OH...O)	3074	449

По представленным в таблице 4.4 данным можно заметить, что в рассмотренных комплексах образуется по две водородных связи, т. е. ни одна из водородных связей, установленных при моделировании кристаллической фазы данных комплексов, не разрывается, но при этом наблюдается уменьшение величин частотных сдвигов, что говорит об ослаблении данных водородных связей в водном кластере.

Результаты расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров водных кластеров из 180 молекул, содержащих комплексы карбоксилированных НА с противоопухолевыми препаратами, представлены на рисунках 4.13 и 4.14 соответственно.

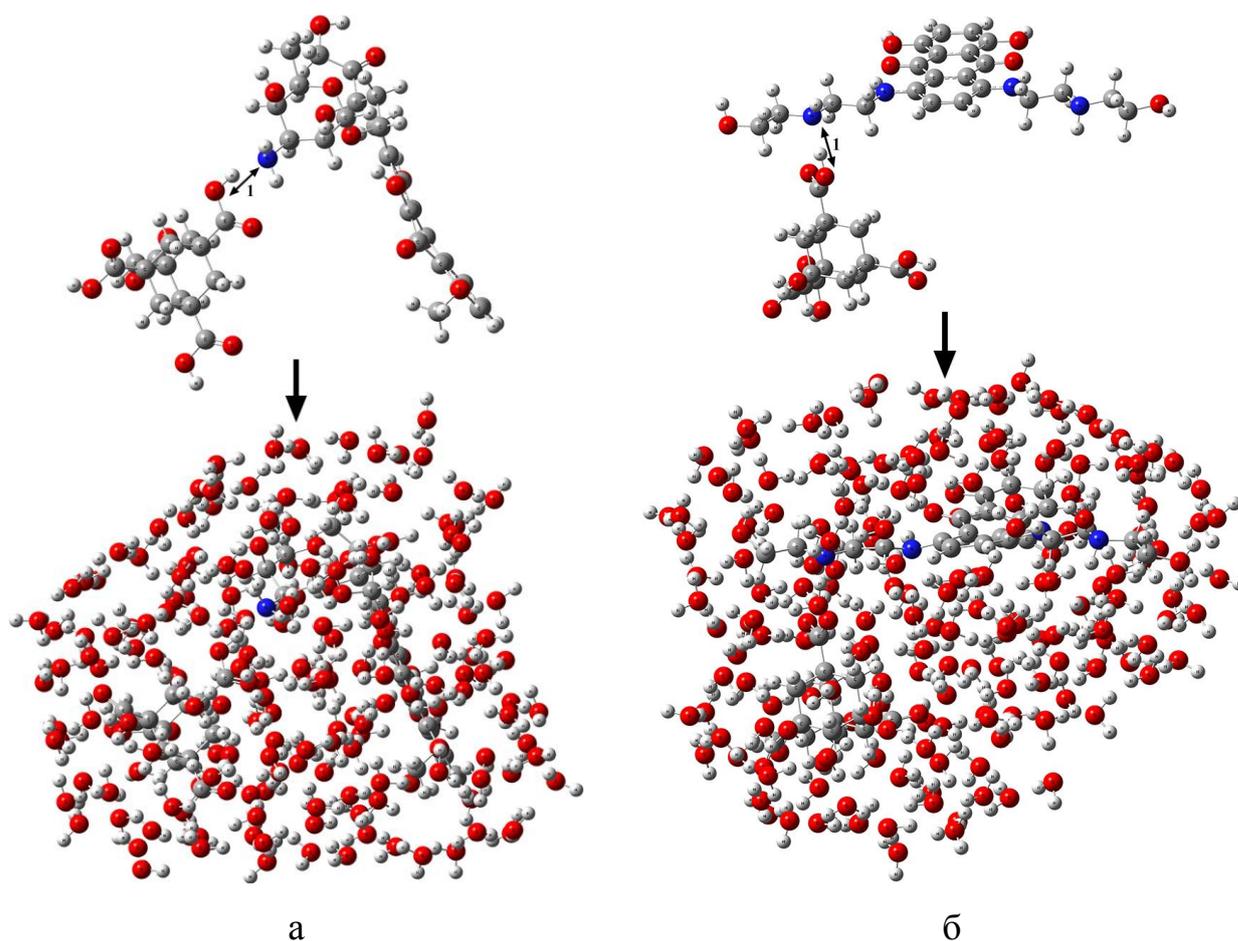


Рисунок 4.13. Структура кластеров из 180 молекул воды, содержащих комплексы АТКК-доксорубин (а) и АТКК-митоксантрон (б)

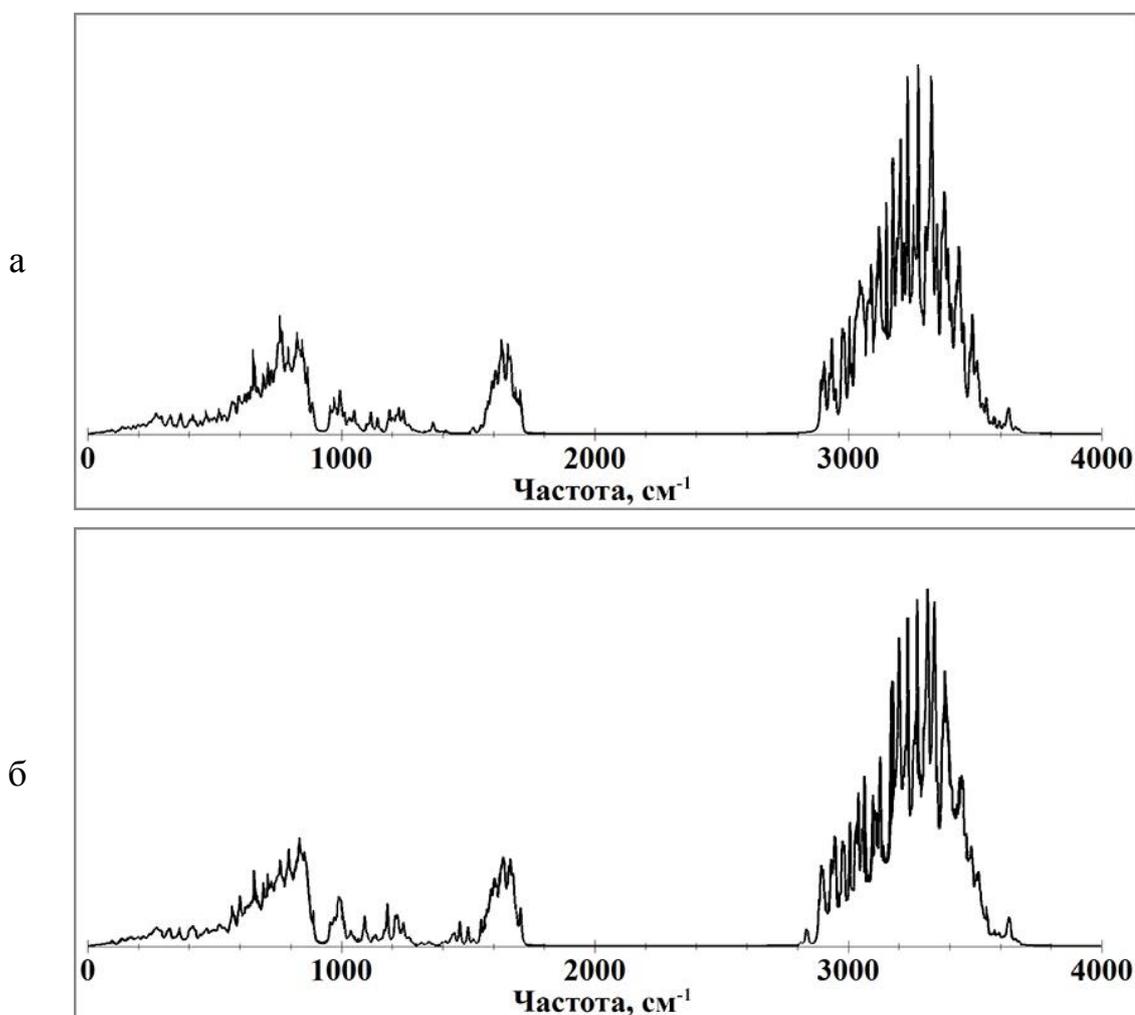


Рисунок 4.14. Рассчитанные ИК спектры кластеров из 180 молекул воды, содержащих комплексы АТКК-доксорубицин (а) и АТКК-митоксантрон (б)

Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся в комплексах АТКК-доксорубицин и АТКК-митоксантрон, помещённых в кластер из 180 молекул воды, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Рассчитанные параметры водородных связей, образующихся в комплексах АТКК-доксорубицин и АТКК-митоксантрон в водном кластере из 180 молекул воды

Тип помещённого в водный кластер комплекса	№ связи	Длина Н-связи $R_{H...B}$ , Å	Длина водородного мостика $R_{OH...N}$ , Å	Частота $\nu$ , $cm^{-1}$	$\Delta\nu$ , $cm^{-1}$
АТКК-доксорубицин	1	1,81	2,82 (ОН...N)	3046	477
АТКК-митоксантрон	1	1,82	2,83 (ОН...N)	3067	456

На основе данных из таблицы 4.5 можно заметить, что в водном окружении ни одна из водородных связей, установленных при моделировании кристаллической фазы данных комплексов, не разрывается, но при этом, как и в случае комплексов АТКК с биомолекулами, наблюдается уменьшение величин частотных сдвигов, что говорит об ослаблении данных водородных связей в водном кластере.

Таким образом, в водных кластерах происходит ослабление всех водородных связей, образующихся между АТКК с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами, по сравнению с кристаллической фазой. Рассчитанные данные по уменьшению сдвигов частот валентных колебаний ковалентных связей, участвующих в образовании водородных связей между АТКК и рассмотренными молекулами в водном кластере, представлены в таблице 4.6

Таблица 4.6. Влияние водных кластеров на величины частотных сдвигов, характеризующих водородные связи в комплексах НА с биомолекулами и противоопухолевыми лекарствами

Комплекс	Тип мостика	Уменьшение частотного сдвига, см <sup>-1</sup>	Относит. уменьшение частотного сдвига, %
АТКК + аденин + 105 молекул воды	NH...O	44	18,8
	OH...N	403	53
АТКК + тимин + 105 молекул воды	NH...O	262	79,6
	OH...O	67	13
АТКК + доксорубицин + 180 молекул воды	OH...N	249	34,3
АТКК + митоксантрон + 180 молекул воды	OH...N	144	24

По представленным в таблице 4.6 данным можно заметить, что наибольшее относительное ослабление водородных связей происходит в мостиках OH...N (79,6%) и NH...O (53%) в комплексах АТКК с аденином и тимином соответственно. Установленное уменьшение частотных сдвигов в комплексах АТКК с доксорубицином (34,3%) и митоксантроном (24%) не изменяет

классификацию образующихся водородных связей по силе по сравнению с кристаллической фазой.

#### 4.4 Выводы

Для изучения силы взаимодействия алмазоподобных наночастиц с различной модификацией поверхности с молекулами воды были построены начальные модели кластеров из 100 молекул воды, содержащих молекулы адамантана, АТКК, АТ и ТАА, используемые в качестве аппроксимирующих моделей гидрированных, карбоксилированных, гидроксильных и аминированных НА соответственно, определены их равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры. На основе полученных результатов были сделаны следующие выводы:

- все С-Н связи на поверхности адамантана не образуют водородных связей с молекулами воды;
- все карбоксильные (COOH) и гидроксильные (OH) группы, расположенные на поверхностях АТКК и АТ соответственно, образуют по две водородные связи с молекулами воды, которые можно разделить на два типа;
  - водородные связи первого типа, образованные с участием ковалентных О-Н связей функциональных групп и атомов кислорода молекул воды, в карбоксильных группах сильнее аналогичных связей в гидроксильных группах;
  - водородные связи второго типа, образовавшиеся с участием ковалентных О-Н связей молекул воды и атомов кислорода функциональных групп, в гидроксильных группах сильнее аналогичных связей в карбоксильных группах;
- все аминогруппы (NH<sub>2</sub>), расположенные на поверхности ТАА, образуют только по одной водородной связи с молекулами воды, при этом ковалентные N-Н связи аминогрупп не участвуют в водородном связывании с молекулами воды;
- величина среднего частотного сдвига валентных симметричных колебаний молекул воды, участвующих в водородном связывании с атомами азота аминогрупп ТАА (650 см<sup>-1</sup>), превышает полученные средние значения частотных

сдвигов для водородных связей второго типа, образовавшихся как с карбоксильными, так и с гидроксильными группами.

Для оценки влияния водного окружения на параметры водородных связей, образующихся в комплексах НА с биомолекулами и противоопухолевыми препаратами, были построены начальные молекулярные модели водных кластеров, содержащих комплексы АТКК-аденин и АТКК-тимин, а также комплексы АТКК-доксорубицин и АТКК-митоксантрон, определены их равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры.

В водном окружении со стандартным уровнем рН происходит ослабление всех водородных связей в рассмотренных комплексах НА с биомолекулами и противоопухолевыми лекарствами по сравнению с кристаллической фазой, что выражается в уменьшении частотных сдвигов валентных колебаний ковалентных связей, участвующих в межмолекулярном водородном связывании, в рассчитанных ИК спектрах. При этом стоит заметить, что ни одна водородная связь в водном окружении не разрывается, а установленное уменьшение частотных сдвигов в комплексах АТКК с доксорубицином и митоксантроном не изменяет классификацию образующихся водородных связей по силе. Таким образом, образующиеся водородные связи можно считать одним из базовых механизмов комплексообразования в процессе адсорбции, которое способствует адресной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки-мишени для снижения побочных эффектов и повышению терапевтической эффективности.

Результаты данной главы опубликованы в монографии [178] и работах [187-189].

## Заключение

Основные результаты данной диссертационной работы сводятся к следующему:

1. Выработан новый подход к построению начальных молекулярных моделей комплексов наноалмазов с различными веществами, основанный на использовании в качестве объекта, моделирующего карбоксилированный наноалмаз, молекулы 1,3,5,7-адамтантетракарбоновой кислоты (АТКК) с целью существенного уменьшения времени расчёта равновесных геометрических конфигураций и ИК спектров. Проведена верификация предложенного подхода на основе сравнения с экспериментальными данными.

2. Методами теории функционала плотности построены равновесные геометрические конфигурации и рассчитаны ИК спектры молекулярных комплексов карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном в кристаллической фазе и водном окружении.

3. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в комплексах карбоксилированных наноалмазов и азотистых оснований ДНК. Установлена последовательность по степени убывания силы межмолекулярного взаимодействия между карбоксилированными наноалмазами и азотистыми основаниями ДНК: цитозин -> аденин -> тимин -> гуанин, которая хорошо согласуется с полученными экспериментальными результатами по адсорбции азотистых оснований на поверхность карбоксилированных наноалмазов.

4. На основе анализа спектральных проявлений межмолекулярного взаимодействия определены параметры образующихся межмолекулярных водородных связей в комплексах карбоксилированных наноалмазов и противоопухолевых препаратов доксорубицином и митоксантроном. Установлено, что в данных комплексах происходит достаточно сильное

супрамолекулярное взаимодействие, что проявляется в возникновении большого количества водородных связей средней силы, обеспечивающих высокую устойчивость соединений.

5. Методами теории функционала плотности рассчитаны равновесные геометрические конфигурации и ИК спектры наноалмазов с различными поверхностными функциональными группами (-COOH, -OH, -H, -NH<sub>2</sub>) в водном окружении. Установлено, что H-группы на поверхности наноалмаза не образуют водородных связей с молекулами воды, все карбоксильные (-COOH) и гидроксильные (-OH) группы образуют по две водородные связи с молекулами воды, а аминогруппы (-NH<sub>2</sub>) по одной. При этом наиболее сильные водородные связи образуются с участием карбоксильных (-COOH) и амино- (-NH<sub>2</sub>) групп.

6. Установлено, что в водном окружении происходит ослабление всех водородных связей в рассмотренных комплексах карбоксилированных наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК и противоопухолевыми лекарственными препаратами доксорубицином и митоксантроном по сравнению с кристаллической фазой, но при этом ни одна водородная связь не разрывается, а классификация по силе остаётся неизменной.

**Список литературы**

1. Vul' A.Ya., Shenderova O.A., Eds. Detonation Nanodiamonds: Science and Applications. CRC Press, 2014. - 346 p.
2. Raja I.S., Song S.-J., Kang M.S., Lee Y.B., Kim B., Hong S.W., Jeong S.J., Lee J.-C., Han D.-W. Toxicity of Zero- and One-Dimensional Carbon Nanomaterials // Nanomaterials. – 2019. - V. 9, №9. - P. 1214. DOI: 10.3390/nano9091214.
3. Bondon N., Raehm L., Charnay C., Boukherroub R., Durand J.-O. Nanodiamonds for bioapplications, recent developments // Journal of Materials Chemistry B. – 2020. – V. 8, №48. – P. 10878-10896. DOI: 10.1039/D0TB02221G.
4. Panwar N., Soehartono A. M., Chan K. K., Zeng S., Xu G., Qu J., Coquet P., Yong K.-T., Chen X. Nanocarbons for Biology and Medicine: Sensing, Imaging, and Drug Delivery // Chemical Reviews. – 2019. - V. 119, №16. - P. 9559–9656 DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00099.
5. Qin J.-X., Yang X.G., Lv C.-F., Li Y.-Z., Liu K.-K., Zang J.-H., Yang X., Dong L., Shan C.-X. Nanodiamonds: Synthesis, properties, and applications in nanomedicine // Materials & Design. – 2021. – V. 210. – P. 110091. DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110091.
6. Augustine S., Singh J., Srivastava M., Sharma M., Dasa A., Malhotra D.B. Recent advances in carbon based nanosystems for cancer theranostics // Biomaterials Science. – 2017. - V. 5. - P. 901–952. DOI: 10.1039/c7bm00008a.
7. Yakovlev R.Y., Mingalev P.G., Leonidov N.B. et al. Detonation Nanodiamonds as Promising Drug Carriers // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2020. - V. 54, № 4. - P. 389–403. DOI: 10.1007/s11094-020-02210-1.
8. Perevedentseva E., Lin Y.-C., Cheng C.L. A review of recent advances in nanodiamond-mediated drug delivery in cancer // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2021. – V. 18, №3. – P. 369-382. DOI: 10.1080/17425247.2021.1832988.
9. Shenderova O.A., McGuire G.E. Science and engineering of nanodiamond particle surfaces for biological applications (Review) // Biointerphases. – 2015. - V. 10, №3. - P. 030802. DOI: 10.1116/1.4927679.

10. Стив Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. В двух томах. М.: Академкнига, 2007. Том 1. — 480 с. Том 2. — 416 с.
11. Salaam A.D., Hwang P.T.J., Poonawalla A., Green H.N., Jun H-w., Dean D. Nanodiamonds enhance therapeutic efficacy of doxorubicin in treating metastatic hormone-refractory prostate cancer // *Nanotechnology*. – 2014. - V. 25, №42. – P. 425103. DOI: 10.1088/0957-4484/25/42/425103.
12. Toh T.B., Lee D.-K., Hou W., Abdullah L.N., Nguyen J., Ho D., Chow E. K.-H. Nanodiamond–Mitoxantrone Complexes Enhance Drug Retention in Chemoresistant Breast Cancer Cells // *Molecular Pharmaceutics*. – 2014. - V. 11, №8. - P. 2683–2691. DOI: 10.1021/mp5001108.
13. Тохадзе К. Г., Асфин Р. Е., Тохадзе И.К. Спектроскопия молекулярных комплексов. СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2019. — 188 с.
14. Colarusso P., Zhang K.-Q., Guo B., Bernath P.F. The infrared spectra of uracil, thymine, and adenine in the gas phase // *Chemical Physics Letters*. – 1997. - V. 269. - P. 39-48. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)00245-5.
15. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи // *Водородная связь* / отв. ред. Н. Д. Соколов. М.: Наука, 1981. С. 112-155.
16. Беленков Е.А., Ивановская В.В., Ивановский А.Л. Наноалмазы и родственные углеродные наноматериалы. Компьютерное материаловедение. Екатеринбург: УрО РАН. 2008. – 169 с.
17. Пул Ч., Оуэнс Ф. Нанотехнологии. Москва: Техносфера, 2005. - 336 с.
18. Dresselhaus M. S., Dresselhaus G., and Eklund P. C. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*. Academic Press, Inc., New York, 1996. - 965 p.
19. Kroto H.W. C<sub>60</sub>: Buckminsterfullerene // *Nature*. – 1985. - V. 318, №6042. - P. 162.
20. Мищенко С.В., Ткачев А.Г. Углеродные наноматериалы. Производство, свойства, применение. – М.: Машиностроение, 2008. – 320 с.
21. Трошин П.А., Любовская Р.Н. Органическая химия фуллеренов: основные реакции, типы соединений фуллеренов и перспективы их практического использования // *Успехи химии*. - 2008. - Т. 77, № 4. - С. 323-369.

22. Johnston H.J., Hutchison G.R., Christensen F.M., Aschberger K., Stone V. The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity // *Toxicological Sciences*. – 2010. - V. 114, №2. - P. 162-182. DOI: 10.1093/toxsci/kfp265.
23. Yamawaki H., Iwai N. Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2006. - V. 290, №6. - P. C1495–C1502. DOI: 10.1152/ajpcell.00481.2005.
24. Folkmann J.K., Risom L., Jacobsen N.R., Wallin H., Loft S., Møller P. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes // *Environ Health Perspect.* – 2009. - V. 117, №5. - P. 703–708. DOI: 10.1289/ehp.11922.
25. Andrievsky G.V., Klochkov V.K., Derevyanchenko L.I. Is the C60 Fullerene Molecule Toxic?! // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. – 2005. - V. 13, №4. - P. 363-376.
26. Guo X., Ding R., Zhang Y., Ye L., Liu X., Chen C., Zhang Y. Dual Role of Photosensitizer and Carrier Material of Fullerene in Micelles for Chemo–Photodynamic Therapy of Cancer // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. - V. 103, №10. - P. 3225–3234. DOI: 10.1002/jps.24124.
27. Panchuk R.P., Prylutska S.V., Chumak V.V., Skorokhyd N.R., Lehka L.V., Evstigneev M.P., Prylutsky Yu.I., Berger W., Heffeter P., Scharff P., Ritter U., Stoika R.S. Application of C60 Fullerene-Doxorubicin Complex for Tumor Cell Treatment In Vitro and In Vivo // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. – 2015. - V. 11, №7. - P. 1139–1152. DOI: 10.1166/jbn.2015.2058.
28. Kepinska M., Kizek R., Milnerowicz H. Fullerene as a doxorubicin nanotransporter for targeted breast cancer therapy: Capillary electrophoresis analysis // *Electrophoresis*. – 2018. - V. 39, №18. - P. 2370-2379. DOI: 10.1002/elps.201800148.
29. Li Z., Zhang F.L., Pan L.L., Zhu X.L., Zhang Z.Z. Preparation and characterization of injectable Mitoxantrone poly (lactic acid)/fullerene implants for in vivo chemo-

- photodynamic therapy // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. - 2015. - V. 149. - P. 51-57. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.05.018.
30. Kato H., Kanazawa Y., Okumura M., Taninaka, A., Yokawa T., and Shinohara H. Lanthanoid endohedral metallofullerenols for MRI contrast agents // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. - V. 125, №14. - P. 4391–4397.
31. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* // 1991. - V. 354. - P. 56-58.
32. Елецкий А.В. Углеродные нанотрубки // *Успехи физических наук*. - 1997. - Т. 167, № 9. - С. 945-972.
33. Marulanda J.M. *Electronic Properties of Carbon Nanotubes*. Vukovar: InTech, 2011. – 696 p.
34. Hussain M. A., Kabir M. A., Sood A. K. On the cytotoxicity of carbon nanotubes // *Current Science*. – 2009. - V. 96, №5. - P. 664-673.
35. Lacerda L., Bianco A., Prato M., Kostarelos K. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2006. - V. 58, №14. - P. 1460-1470.
36. Johnston H.J., Hutchison G.R., Christensen F.M., Peters S., Hankin S., Aschberger K., Stone V. Critical review of the biological mechanisms underlying the in vivo and in vitro toxicity of carbon nanotubes: The contribution of physico-chemical characteristics // *Nanotoxicology*. – 2010. - V. 4, №2. - P. 207-246. DOI: 10.3109/17435390903569639.
37. Francis A. P., Devasena T. Toxicity of carbon nanotubes: A review // *Toxicology and Industrial Health*. – 2018. - V. 34, №3. - P. 200–210. DOI: 10.1177/0748233717747472.
38. Jia G., Wang H., Yan L., Wang X., Pei R., Yan T., Zhao Y., Guo X. Cytotoxicity of Carbon Nanomaterials: Single-Wall Nanotube, Multi-Wall Nanotube, and Fullerene // *Environmental Science & Technology*. – 2005. - V. 39, №5. - P. 1378–1383. DOI: 10.1021/es048729l.
39. Francis A. P., Ganapathy S., Palla V. R., Murthy P. B., Ramaprabhu S., Devasena T. One time nose-only inhalation of MWCNTs: Exploring the mechanism of toxicity by

- intermittent sacrifice in Wistar rats // *Toxicology Reports*. – 2015. - V. 2. - P. 111–120. DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.02.003.
40. Meng L., Zhang X., Lu Q., Fei Z., Dyson P.J. Single walled carbon nanotubes as drug delivery vehicles: Targeting doxorubicin to tumors // *Biomaterials*. – 2012. - V. 33. - P. 1689-1698. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.004.
41. Zhu X., Xie Y., Zhang Y., Huang H., Huang S., Hou L., Zhang H., Li Z., Shi J., Zhang Z. Thermo-sensitive liposomes loaded with doxorubicin and lysine modified single-walled carbon nanotubes as tumor-targeting drug delivery system // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2014. - V. 29, №5. - P. 769–779. DOI: 10.1177/0885328214543211.
42. Shao W., Paul A., Zhao B., Lee C., Rodes L., Prakash S. Carbon nanotube lipid drug approach for targeted delivery of a chemotherapy drug in a human breast cancer xenograft animal model // *Biomaterials*. – 2013. - V. 34, №38. - P. 10109–10119. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.007.
43. Taghdisi S. M., Lavaee P., Ramezani M., Abnous K. Reversible Targeting and controlled release delivery of daunorubicin to cancer cells by aptamer-wrapped carbon nanotubes // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. - 2011. - V. 77, №2. - P. 200–206. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.12.005.
44. Heister E., Neves V., Lamprecht C., Silva S.R.P., Coley H.M., McFadden J. Drug loading, dispersion stability, and therapeutic efficacy in targeted drug delivery with carbon nanotubes // *Carbon*. – 2012. - V. 50, №2. - P. 622-632. DOI: 10.1016/j.carbon.2011.08.074.
45. Singh R. P., Sharma G., Sonali, Singh S., Patne S. C. U., Pandey B. L., Koch B., Muthu M. S. Effects of transferrin conjugated multi-walled carbon nanotubes in lung cancer delivery // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. - V. 67. - P. 313–325. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.013.
46. Yao H., Zhang Y., Sun L., Liu Y. The effect of hyaluronic acid functionalized carbon nanotubes loaded with salinomycin on gastric cancer stem cells // *Biomaterials*. – 2014. - V. 35, №33. - P. 9208–9223. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.033.

47. Нехаев А.И., Багрий Е.И., Максимов А.Л. Наноалмазы нефти: новое в области нафтенов алмазоподобного строения // Нефтехимия. - 2011. - Т. 51, №2. - С. 97-106.
48. Landa S., Machacek V. Sur l'adamantane, nouvel hydrocarbure extrait du naphte // Coll. Chechosl. Chem. Communs. – 1933. - V. 5, - P. 1-5.
49. Багрий Е.И. Адамантаны: Получение, свойства, применение. - М.: Наука, 1989. - 264 с.
50. Mansoori G.A. Diamondoid Molecules // Advances in Chemical Physics. – 2007. - V. 136. - P. 207-258.
51. Schwertfeger H., Fokin A.A., Schreiner P.R. Diamonds are a Chemist's Best Friend: Diamondoid Chemistry Beyond Adamantane // Angewandte Chemie International Edition. – 2008. - V. 47, №6. - P. 1022-1036. DOI: 10.1002/anie.200701684.
52. Shenderova O.A., Gruen D.M. Ultrananocrystalline Diamond: Synthesis, Properties and Applications / eds.: O. Shenderova, D. Gruen. William Andrew, 2012. – 584 p.
53. Даниленко В.В. Из истории открытия синтеза наноалмазов / В.В. Даниленко // Физика твёрдого тела. – 2004. – Т. 46, № 4. - С. 581-584.
54. Долматов В.Ю. Детонационные наноалмазы: синтез, строение, свойства и применение / В.Ю. Долматов // Усп. химии. – 2007. – Т. 76, № 4. – С. 375-397.
55. Долматов В.Ю., Лапчук Н.М., Писаревский С.Д. Современное состояние проблемы: детонационные наноалмазы – промышленное получение и применение / В.Ю. Долматов // НАНОСТРУКТУРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ: ТЕХНОЛОГИИ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ, Сборник научных статей. Республиканское унитарное предприятие "Издательский дом "Белорусская наука", Минск. – 2017. - С. 96-108.
56. Boudou J.P., Curmi P.A., Jelezko F., Wrachtrup J., Aubert P., Sennour M., Balasubramanian G., Reuter R., Thorel A., Gaffet E. High yield fabrication of fluorescent nanodiamonds // Nanotechnology. – 2009. - V. 20, №23. - P. 235602. DOI: 10.1088/0957-4484/20/23/235602.

57. Yang L., May P.W., Yin L., Smith J.A., Rosser K.N. Growth of diamond nanocrystals by pulsed laser ablation of graphite in liquid // *Diamond Relat. Mater.* - 2007. - V. 16. - P. 725–729. DOI: 10.1016/j.diamond.2006.11.010.
58. Khachatryan A.K., Aloyan S.G., May P.W., Sargsyan R., Khachatryan V.A., Baghdasaryan V.S. Graphite-to-diamond transformation induced by ultrasonic cavitation // *Diamond Relat. Mater.* – 2008. - V. 17. - P. 931–936. DOI: 10.1016/j.diamond.2008.01.112.
59. Frenklach M., Howard W., Huang D., Yuan J., Spear K.E., Koba R. Induced nucleation of diamond powder // *Appl. Phys. Lett.* – 1991. - V. 59, №5. – P. 546–548. DOI: 10.1063/1.105434.
60. Ting C.C., Young T., Jwo C.S., Fabrication of diamond nanopowder using microwave plasma torch technique // *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* – 2007. - V. 34, №3-4. - P. 316–322. DOI: 10.1007/s00170-006-0603-6.
61. Gogotsi Y.G., Nickel K.G., Bahloul-Hourlier D., Merle-Mejean T., Khomenko G.E., Skjerlie K.P. Structure of carbon produced by hydrothermal treatment of beta-SiC powder // *J. Mater. Chem.* – 1996. - V. 6, №4. - P. 595–604. DOI: 10.1039/JM9960600595.
62. Welz S., Gogotsi Y., McNallan M.J. Nucleation, growth, and graphitization of diamond nanocrystals during chlorination of carbides // *J. Appl. Phys.* – 2003. - V. 93, №7. - P. 4207–4214. DOI: 10.1063/1.1558227.
63. Daulton T.L., Kirk M.A., Lewis R.S., Rehn L.E. Production of nanodiamonds by highenergy ion irradiation of graphite at room temperature // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* – 2001. - V. 175. - P. 12–20.
64. Banhart F., Ajayan P.M. Carbon onions as nanoscopic pressure cells for diamond formation // *Nature.* – 1996. - V. 382. - P. 433–435.
65. Кулакова И.И. Модифицирование детонационного наноалмаза: влияние на физико-химические свойства / И.И. Кулакова // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)* – 2004. – Т. XLVIII, № 5. – С. 97-106.

66. Barnard A.S. Predicting the Impact of Structural Diversity on the Performance of Nanodiamond Drug Carriers // *Nanoscale*. – 2018. - V. 10, №19. - P. 8893-8910. DOI: 10.1039/C8NR01688G.
67. Mitev D.P., Townsend A.T., Paull B., Nesterenko P.N. Screening of elemental impurities in commercial detonation nanodiamond using sector field inductively coupled plasma-mass spectrometry // *J. Mater. Sci.* – 2014. - V. 49, №10. - P. 3573-3591.
68. Krueger A., Lang D. Functionality is key: recent progress in the surface modification of nanodiamond // *Adv. Funct. Mater.* – 2012. - V. 22. - P. 890-906.
69. Jariwala D.H., Patel D., Wairkar S. Surface functionalization of nanodiamonds for biomedical applications // *Materials Science and Engineering: C*. – 2020. – V. 113. – P. 110996. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110996.
70. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
71. Yakovlev R.Y., Solomatin A.S., Leonidov N.B., Kulakova I.I., Lisichkin G.V. Detonation diamond – a perspective carrier for drug delivery systems // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2014. - V. 84, №2. - P. 379–390. DOI: 10.1134/S1070363214020406.
72. Say J.M., van Vreden C., Reilly D.J., Brown L.J., Rabeau J.R., King N.J.C. Luminescent nanodiamonds for biomedical applications // *Biophysical Reviews*. – 2011. - V. 3, № 4. - P. 171–184. DOI: 10.1007/s12551-011-0056-5.
73. Ushizawa K., Sato Y., Mitsumori T., Machinami T., Ueda T., Ando T. Covalent immobilization of DNA on diamond and its verification by diffuse reflectance infrared spectroscopy // *Chemical Physics Letters*. – 2002. - V. 351, №1-2. - P. 105–108. DOI: 10.1016/S0009-2614(01)01362-8.
74. Krueger A., Ozawa M., Jarre G., Liang Y., Stegk J., Lu L. Deagglomeration and functionalisation of detonation diamond // *Physica Status Solidi (a)*. – 2007. - V. 204, №9. - P. 2881-2887. DOI: 10.1002/pssa.200776330.
75. Chipaux M., van der Laan K.J., Hemelaar S.R., Hasani M., Zheng T., Schirhagl R. Nanodiamonds and Their Applications in Cells // *Small*. – 2018. - V. 14, №24. – P. e1704263. DOI: 10.1002/sml.201704263.

76. Turcheniuk K., Mochalin V.N. Biomedical applications of nanodiamond (Review) // *Nanotechnology*. – 2017. - V. 28, №25. - P. 252001. DOI: 10.1088/1361-6528/aa6ae4.
77. Garriga R., Herrero-Continente T., Palos M., Cebolla V.L., Osada J., Muñoz E., Rodríguez-Yoldi M.J. Toxicity of Carbon Nanomaterials and Their Potential Application as Drug Delivery Systems: In Vitro Studies in Caco-2 and MCF-7 Cell Lines // *Nanomaterials*. – 2020. – V. 10, №8. – P. 1617. DOI: 10.3390/nano10081617.
78. Marcon L., Riquet F., Vicogne D., Szunerits S., Bodart J.-F., & Boukherroub R. Cellular and in vivo toxicity of functionalized nanodiamond in *Xenopus* embryos // *Journal of Materials Chemistry*. – 2010. - V. 20, №37. - P. 8064-8069. DOI: 10.1039/c0jm01570a.
79. Schrand A.M., Dai L., Schlager J.J., Hussain S.M., Osawa E. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds // *Diamond Relat. Mater.* - 2007. – V. 16, №12. - P. 2118-2123.
80. Zhang X., Hu W., Li J., Tao L., Wei Y. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond // *Toxicology Research*. – 2012. - №1. - P. 62-68. DOI: 10.1039/C2TX20006F.
81. Xing Y., Xiong W., Zhu L., Osawa E., Hussain S., Dai L. DNA Damage in Embryonic Stem Cells Caused by Nanodiamonds // *ACS Nano*. – 2011. - V. 5, №3. - P. 2376–2384. DOI: 10.1021/nn200279k.
82. Zhu L., Chang D. W., Dai L., Hong Y. DNA Damage Induced by Multiwalled Carbon Nanotubes in Mouse Embryonic Stem Cells // *Nano Letters*. – 2007. - V. 7, №12. - P. 3592–3597. DOI: 10.1021/nl071303v.
83. Whitlow J., Pacelli S., Paul A. Multifunctional nanodiamonds in regenerative medicine: Recent advances and future directions // *Journal of Controlled Release*. – 2017. - V. 261. - P. 62-86. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.05.033.
84. Валов Р.И., Ларионова И.С., Ханина М.Г., Родин А.П., Ханина М.А. Сорбция природных биологически активных веществ на наноалмазах // *Фармация*. - 2010. - Т. 58, № 6. - С. 28-31.

85. Yeap W. S., Tan Y. Y., and Loh K. P. Using detonation nanodiamond for the specific capture of glycoproteins // *Analytical Chemistry*. – 2008. - V. 80, №12. - P. 4659–4665. DOI: 10.1021/ac800009v.
86. Hung C.H., Wiest L.A., Singh B., Diwan A., Valentim M.J.C., Christensen J.M., Davis R.C., Miles A.J., Jensen D.S., Vail M.A., Dadson A.E., Linford M.R. Improved efficiency of reversed-phase carbon/nanodiamond/polymer core–shell particles for HPLC using carbonized poly(divinylbenzene) microspheres as the core materials // *Journal of Separation Science*. – 2013. - V. 36, №24. - P. 3821-3829. DOI: 10.1002/jssc.201300988.
87. Zhang W., Patel K., Schexnider A., Banu S., Radadia A.D. Nanostructuring of biosensing electrodes with nanodiamonds for antibody immobilization // *ACS Nano*. – 2014. - V. 8, №2. - P. 1419–1428. DOI: 10.1021/nn405240g.
88. Alkahtani M.H., Alghannam F., Jiang L., Almethen A., Rampersaud A.A., Brick R., Gomes C.L., Scully M.O., Hemmer P.R. Fluorescent nanodiamonds: past, present, and future // *Nanophotonics*. – 2018. - V. 7, №8. - P. 1423–1453. DOI: 10.1515/nanoph-2018-0025.
89. Han H. H., Kang H., Kim S.-J., Pal R., Kumar A. T. N., Choi H. S., Hahn S. K. Fluorescent nanodiamond – hyaluronate conjugates for target-specific molecular imaging // *RSC Advances*. – 2021. – V. 11, №37. – P. 23073-23081. DOI: 10.1039/d1ra03936a.
90. Zupancic D., Veranic P. Nanodiamonds as Possible Tools for Improved Management of Bladder Cancer and Bacterial Cystitis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23, №15. – P. 8183. DOI: 10.3390/ijms23158183.
91. Tjo K., Varamini P. Nanodiamonds and their potential applications in breast cancer therapy: a narrative review // *Drug Delivery and Translational Research*. – 2022. – V. 12. – P. 1017–1028. DOI: 10.1007/s13346-021-00996-5.
92. Chen X., Zhang W. Diamond nanostructures for drug delivery, bioimaging, and biosensing // *Chemical Society Reviews*. – 2017. - V. 46. - P. 734-760. DOI: 10.1039/C6CS00109B.

93. Ma P., Mumper R.J. Anthracycline Nano-Delivery Systems to Overcome Multiple Drug Resistance: A Comprehensive Review // *Nano Today*. – 2013. - V. 8, №3. - P. 313-331. DOI: 10.1016/j.nantod.2013.04.006.
94. Locharoenrat K. Efficacy of nanodiamond–doxorubicin complexes on human breast adenocarcinoma cell lines // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. – 2019. - V. 47, №1. - P. 4053-4058, DOI: 10.1080/21691401.2019.1677681.
95. Wang X., Low X.C., Hou W., Abdullah L.N., Toh T.B., Mohd Abdul Rashid M., Ho D., Chow E.K. Epirubicin-adsorbed nanodiamonds kill chemoresistant hepatic cancer stem cells // *ACS Nano*. – 2014. - V. 8, №12. - P. 12151-12166. DOI: 10.1021/nn503491e.
96. Man H.B., Kim H., Kim H.J., Robinson E., Liu W.K., Chow E.K., Ho D. Synthesis of nanodiamond-daunorubicin conjugates to overcome multidrug chemoresistance in leukemia // *Nanomedicine*. – 2014. - V. 10, №2. - P. 359-369. DOI: 10.1016/j.nano.2013.07.014.
97. Guan B., Zou F., & Zhi J. Nanodiamond as the pH-Responsive Vehicle for an Anticancer Drug // *Small*. – 2010. - V. 6, №14. - P. 1514–1519. DOI: 10.1002/smll.200902305.
98. Lim D.G., Kim K.H., Kang E., Lim S.H., Ricci J., Sung S.K., Kwon M.T., Jeong S.H. Comprehensive evaluation of carboxylated nanodiamond as a topical drug delivery system // *International Journal of Nanomedicine*. – 2016. - V. 11. - P. 2381–2395. DOI: 10.2147/IJN.S104859.
99. Liu K.-K., Zheng W.-W., Wang C.-C., Chiu Y.-C., Cheng C.-L., Lo Y.-S., Chao J.-I. Covalent linkage of nanodiamond-paclitaxel for drug delivery and cancer therapy // *Nanotechnology*. – 2010. - V. 21, №31. – P. 315106. DOI: 10.1088/0957-4484/21/31/315106.
100. Grall R., Girard H., Saad L., Petit T., Gesset C., Combis-Schlumberger M., Paget V., Delic J., Arnault J.C., Chevillard S. Impairing the radioresistance of cancer cells by hydrogenated nanodiamonds // *Biomaterials*. – 2015. - V. 61. - P. 290-298. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.034.

101. Brady M.A., Renzing A., Douglas T.E., Liu Q., Wille S., Parizek M., Bacakova L., Kromka A., Jarosova M., Godier G., Warnkel P.H. Development of Composite Poly(Lactide-co-Glycolide)- Nanodiamond Scaffolds for Bone Cell Growth // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. – 2015. - V. 15, №2. – P. 1060-1069. DOI: 10.1166/jnn.2015.9745.
102. Petit T., Puskar L. FTIR spectroscopy of nanodiamonds: Methods and interpretation // *Diamond and Related Materials*. – 2018. - V. 89. - P. 52-66. DOI: 10.1016/j.diamond.2018.08.005.
103. Бёккер Ю. Спектроскопия = Spektroskopie / Пер. с нем. Л. Н. Казанцевой, под ред. А. А. Пупышева, М. В. Поляковой. М.: Техносфера, 2009. – 528 с.
104. Mermoux M., Chang S., Girard H.A., Arnault J.C. Raman spectroscopy study of detonation nanodiamond // *Diamond and Related Materials*. – 2018. - V. 87. - P. 248–260. DOI: 10.1016/j.diamond.2018.06.001.
105. Arnault J.C. X-ray Photoemission Spectroscopy applied to nanodiamonds: From surface chemistry to in situ reactivity // *Diamond and Related Materials*. – 2018. - V. 84. - P. 157-168. DOI: 10.1016/j.diamond.2018.03.015.
106. Бутырская Е.В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами Gaussian и GaussView. М.: СОЛОН-ПРЕСС, 2011. – 224 с.
107. Winter N. W., Ree, F. H. Carbon particle phase stability as a function of size // *Journal of Computer-Aided Materials Design*. – 1998. - V. 5. - P. 279–294. DOI: 10.1023/a:1008674712837.
108. Barnard A. S., Russo S. P., Snook I. K. Ab initio modelling of the stability of nanocrystalline diamond morphologies // *Philosophical Magazine Letters*. – 2003. - V. 83, №1. - P. 39–45. DOI: 10.1080/0950083021000045751.
109. Barnard A. S., Russo S. P., Snook I. K. First Principles Investigations of Diamond Ultrananocrystals // *International Journal of Modern Physics B*. – 2003. - V. 17, №21. - P. 3865–3879. DOI: 10.1142/s0217979203020752.
110. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // *УФН*. - 2002. - Т. 172, № 3. - С. 336–348. DOI: 10.3367/UFNr.0172.200203e.0336.

111. Хурсан С.Л. Квантовая механика и квантовая химия. Конспекты лекций. Уфа: ЧП Раянов. 2005. - 164 с.
112. Каплан И.Г. Межмолекулярные взаимодействия. Физическая интерпретация, компьютерные расчеты и модельные потенциалы. / И. Г. Каплан; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2012. – 394 с.
113. Игнатов С.К. Квантовохимическое моделирование атомно-молекулярных процессов. Учебное пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского. 2019. – 94 с.
114. Sholl D.S., Steckel J.A. Density Functional Theory. A Practical Introduction. Wiley, New Jersey, 2009. - 238 p.
115. Wang C., Zheng B., Zheng W. T., Jiang Q. Electronic properties of dehydrogenated nanodiamonds: A first-principles study // *Diamond and Related Materials*. – 2008. - V. 17, № 2. - P. 204–208. DOI: 10.1016/j.diamond.2007.12.024.
116. Rander T., Staiger M., Richter R., Zimmermann T., Landt L., Wolter D., Bostedt C. Electronic structure tuning of diamondoids through functionalization // *The Journal of Chemical Physics*. – 2013. - V. 138, №2. - P. 024310. DOI: 10.1063/1.4774268.
117. Linnolahti M., Karttunen A. J., Pakkanen T. A. Structural Characteristics of Hydrocarbon Cages: From Fullerenes to Icosahedral Diamondoids // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2007. - V. 111, №49. - P. 18118–18126. DOI: 10.1021/jp076284s.
118. Matsuura Y. Electronic transport properties of diamondoids // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2015. - V. 1074. - P. 131–135. DOI: 10.1016/j.comptc.2015.10.025.
119. Datta A., Kirca M., Fu Y., To A. C. Surface structure and properties of functionalized nanodiamonds: a first-principles study // *Nanotechnology*. – 2011. - V. 22, №6. - P. 065706. DOI: 10.1088/0957-4484/22/6/065706.
120. Zhuang C., Jiang X., Zhao J., Wen B., Jiang X. Infrared spectra of hydrogenated nanodiamonds by first-principles simulations // *Physica E: Low-Dimensional*

- Systems and Nanostructures. – 2009. - V. 41, №8. - P. 1427–1432. DOI: 10.1016/j.physe.2009.04.011.
121. Aranifard S., Shojaei A. Bare and functionalized nanodiamonds in aqueous media: A theoretical study // *Diamond and Related Materials*. – 2018. - V. 89. - P. 301-311. DOI: 10.1016/j.diamond.2018.09.022.
122. Landeros-Martinez L.-L., Glossman-Mitnik D., Orrantia-Borunda E., Flores-Holguín N. New Methods of Esterification of Nanodiamonds in Fighting Breast Cancer—A Density Functional Theory Approach // *Molecules*. – 2017. - V. 22, №10. - P. 1740. DOI: 10.3390/molecules22101740.
123. Van der Lubbe S. C. C., Fonseca Guerra C. The Nature of Hydrogen Bonds: A Delineation of the Role of Different Energy Components on Hydrogen Bond Strengths and Lengths // *Chemistry - An Asian Journal*. - 2019. - V. 14, №16. - P. 2670-2679. DOI: 10.1002/asia.201900717.
124. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твёрдые тела: учебное пособие для вузов / В.Г. Цирельсон. – 3-е изд., испр. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 496 с.
125. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

126. Dennington R., Keith T., Millam J. GaussView, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, 2009.
127. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E. and Hutchison G.R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform // *Journal of Cheminformatics*. – 2012. - V. 4, №1. - P. 1-17.
128. Сабиров Д.Ш., Булгаков Р.Г., Хурсан С.Л.. Корреляционная зависимость между размером фуллерена и величиной его средней поляризуемости // *Башк. хим. журн.* – 2010. – Т. 17. – № 1. – С. 46–48.
129. Sabirov D.Sh., Osawa E. Dipole polarizability of nanodiamonds and related structures // *Diamond & Related Materials*. – 2015. - V. 55. - P. 64-69. DOI: 10.1016/j.diamond.2015.03.009.
130. Верещагин А.Н. Поляризуемость молекул. М.: Наука. 1980. -177с.
131. Ферстер Э. Методы корреляционного и регрессионного анализа: Руководство для экономистов / Э.Ферстер, Б.Ренц; пер. с нем. –М.: Финансы и статистика, 1983. –302 с. (E. Forster, B. Ronz Methoden der korrelations und regressionsanalyse -Berlin, 1979).
132. Carbon fullerenes. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nanotube.msu.edu/fullerene/fullerene-isomers.html>.
133. Antoine R., Dugourd Ph., Rayane D., Benichou E., and Broyer M. Direct measurement of the electric polarizability of isolated C<sub>60</sub> molecules // *The Journal of Chemical Physics*. – 1999. - V. 110, №19. – P. 9771. DOI: 10.1063/1.478944.
134. Compagnon I., Antoine R., Broyer M., Dugourd P., Lerme J., Rayane D.. Electric polarizability of isolated C<sub>70</sub> molecules // *Physical Review A*. – 2001. - V. 64, №2. – P. 025201. DOI: 10.1103/PhysRevA.64.025201.
135. Москва В.В. Водородная связь в органической химии // *Соросовский образовательный журнал*. - 1999. - №2 (39). - С. 58-64.
136. Израелашвили Дж. Межмолекулярные и поверхностные силы. / Пер. с англ. И.М. Охапкин, К.Б. Зельдович; науч.ред. И.В. Яминский. — М.: Научный мир, 2011. — 456 с.

137. Эпштейн Л.М, Шубина Е.С. Многоликая водородная связь // «Природа». — 2003. - № 6. - С. 127-133.
138. Ermer O. Five-fold diamond structure of adamantane-1,3,5,7-tetracarboxylic acid // *Journal of American Chemical Society*. – 1988. - V. 110, №12. - P. 3747–3754. DOI: 10.1021/ja00220a005.
139. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия: Учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов. — 3-е изд., испр. — М: Высш. шк., 2000. — 479 с.
140. Carvalho C., Santos R.X., Cardoso S., Correia S., Oliveira P.J., Santos M.S., et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. - V. 16. - P. 3267-3285.
141. Абрамов М.Е., Машелуева А.Ю., Чичикова Е.И. Доксорубицин: вклад в современную противоопухолевую терапию // *Эффективная фармакотерапия*. – 2010. - №3. - С. 46-48.
142. Petrioli R., Fiaschi A. I., Francini E., Pascucci A. and Francini G. The role of doxorubicin and epirubicin in the treatment of patients with metastatic hormone refractory prostate cancer // *Cancer Treat. Rev.* – 2008. - V. 34, №8. - P. 710–718.
143. Saltiel E., McGuire W. Doxorubicin (adriamycin) cardiomyopathy - a critical review // *West J. Med.* – 1983. - V. 139, №3. - P. 332–341.
144. Wang P., Su W., Ding X. Control of nanodiamond-doxorubicin drug loading and elution through optimized compositions and release environments // *Diamond & Related Materials*. – 2018. - V. 88. - P. 43-50. DOI: 10.1016/j.diamond.2018.06.024.
145. Mochalin V.N., Pentecost A., Li X.M., Neitzel I., Nelson M., Wei C., He T., Guo F., Gogotsi Y. Adsorption of drugs on nanodiamond: toward development of a drug delivery platform // *Molecular Pharmaceutics*. – 2013. - V. 10, №10. - P. 3728-3735. DOI: 10.1021/mp400213z.
146. Son K.H., Hong J.H., Lee J.W. Carbon nanotubes as cancer therapeutic carriers and mediators // *International Journal of Nanomedicine*. – 2016. - V. 11. - P. 5163–5185.

147. Kumar S., Rani R., Dilbaghi N., Tankeshwarab K., Kim K.-H. Carbon nanotubes: a novel material for multifaceted applications in human healthcare // *Chemical Society Reviews*. – 2017. - V. 46, №1. - P. 158-196. DOI: 10.1039/C6CS00517A.
148. Ji Z., Lin G., Lu Q., Meng L., Shen X., Dong L., Fu C., Zhang X. Targeted therapy of SMMC-7721 liver cancer in vitro and in vivo with carbon nanotubes based drug delivery system // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2012. - V. 365. - P. 143-149. DOI: 10.1016/j.jcis.2011.09.013.
149. Ali-Boucetta H., Al-Jamal K.T., McCarthy D., Prato M., Bianco A., Kostarelos K. Multiwalled carbon nanotube–doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics // *Chemical Communications*. – 2008. - V. 4. - P. 459–461. DOI: 10.1039/b712350g.
150. Li R., Wu R., Zhao L. Folate and iron difunctionalized multiwall carbon nanotubes as dual-targeted drug nano-carrier to cancer cells // *Carbon N Y*. – 2011. - V. 49, №5. - P. 1797–1805. DOI: 10.1016/j.carbon.2011.01.003.
151. Adnan A., Lam R., Chen H., Lee J., Schaffer D. J., Barnard A. S., Schatz G. C., Dean H. D. and Liu W. K. Atomistic simulation and measurement of pH dependent cancer therapeutic interactions with nanodiamond carrier // *Mol. Pharmaceutics*. – 2011. - V. 8, №2. - P. 368–374. DOI: 10.1021/mp1002398.
152. Xi G., Robinson E., Mania-Farnell B., Vanin E.F., Shim K.W., Takao T., Allender E.V., Mayanil C.S., Soares M.B., Ho D., Tomita T. Convection-enhanced delivery of nanodiamond drug delivery platforms for intracranial tumor treatment // *Nanomedicine*. – 2014. - V. 10, № 2. - P. 381–391. DOI: 10.1016/j.nano.2013.07.013.
153. Xiao J., Duan X., Yin Q., Zhang Z., Yu H., Li Y. Nanodiamonds-mediated doxorubicin nuclear delivery to inhibit lung metastasis of breast cancer // *Biomaterials*. – 2013. - V. 34, №37. - P. 9648-9656. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.056.
154. Chow E.K., Zhang X.Q., Chen M., Lam R., Robinson E., Huang H., Schaffer D., Osawa E., Goga A., Ho D. Nanodiamond therapeutic delivery agents mediate

- enhanced chemoresistant tumor treatment // *Science Translational Medicine*. – 2011. - V. 3, № 73. – P. 73ra21. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001713.
155. Li L., Tian L., Zhao W., Cheng F., Li Y., Yang B. pH-sensitive nanomedicine based on PEGylated nanodiamond for enhanced tumor therapy // *RSC Advances*. – 2016. - №6. - P. 36407-36417. DOI: 10.1039/C6RA04141H.
156. Zhu H., Wang Y., Hussain A., Zhang Z., Shen Y., Guo S. Nanodiamond mediated co-delivery of doxorubicin and malaridine to maximize synergistic anti-tumor effects on multi-drug resistant MCF-7/ADR cells // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2017. - V. 5, №19. - P. 3531-3540. DOI: 10.1039/C7TB00449D.
157. Li H., Zeng D., Wang Z., Fang L., Li F., Wang Z. Ultrasound-enhanced delivery of doxorubicin/all-trans retinoic acid-loaded nanodiamonds into tumors // *Nanomedicine*. – 2018. - V. 13, № 9. - P. 981–996. DOI: 10.2217/nmm-2017-0375.
158. Ho D., Wang C-H. K., Chow E. K-H. Nanodiamonds: The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine // *Science Advances*. – 2015. - V. 1, № 7. – P. e1500439. DOI: 10.1126/sciadv.1500439.
159. Wang H., Lee D.K., Chen K.Y., Chen J.Y., Zhang K., Silva A., Ho C.M., Ho D. Mechanism-independent optimization of combinatorial nanodiamond and unmodified drug delivery using a phenotypically driven platform technology // *ACS Nano*. – 2015. - V. 9, №3. - P. 3332-3344. DOI: 10.1021/acsnano.5b00638.
160. Fox E.J. Mechanism of action of mitoxantrone // *Neurology*. – 2004. - V. 63, №12 suppl 6. - S15-S18. DOI: 10.1212/WNL.63.12\_suppl\_6.S15.
161. Enache M., Toader A.M., Enache M.I. Mitoxantrone-Surfactant Interactions: A Physicochemical Overview // *Molecules*. – 2016. - V. 21, №10. – P. 1356. DOI: 10.3390/molecules21101356.
162. Rossato L.G., Costa V.M., de Pinho P.G., Arbo M.D., de Freitas V., Vilain L., de Lourdes Bastos M., Palmeira C., Remiao F. The metabolic profile of mitoxantrone and its relation with mitoxantrone-induced cardiotoxicity // *Arch. Toxicol*. – 2013. - V. 87. - P. 1809–1820. DOI: 10.1007/s00204-013-1040-6.

163. Varadwaj P., Misra K., Sharma A., Kumar R. Mitoxantrone: An agent with promises for anticancer therapies // *Electronic Journal of Biology*. – 2010. - V. 6, №2. - P. 36-42.
164. Bhattacharyya J., Basu A., Kumar G.S. Intercalative interaction of the anticancer drug mitoxantrone with double stranded DNA: A calorimetric characterization of the energetics // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2014. - V. 75. - P. 45-51. DOI: 10.1016/j.jct.2014.04.015.
165. Murray T.J. The cardiac effects of mitoxantrone: Do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2006. - V. 5. - P. 265–274. DOI: 10.1517/14740338.5.2.265.
166. Does-Sousa J.L., Duarte J.A., Seabra V., de Lourdes Bastos M., Carvalho F., Costa V.M. The age factor for mitoxantrone's cardiotoxicity: Multiple doses render the adult mouse heart more susceptible to injury // *Toxicology*. – 2015. - V. 329. - P. 106–119. DOI: 10.1021/acsnano.5b00638.
167. Wang S.-L., Lee J.-J., Liao A.T. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2016. - V. 57. - P. 271–276.
168. Nieth C., Lage H. Induction of the ABC-Transporters Mdr1/P-gp (Abcb1), Mrp1 (Abcc1), and Bcrp (Abcg2) during establishment of multidrug resistance following exposure to mitoxantrone // *Journal of Chemotherapy*. – 2005. - V. 17, №2. - P. 215–223. DOI: 10.1179/joc.2005.17.2.215.
169. Risi G., Bloise N., Merli D., Icaro-Cornaglia A., Profumo A., Fagnoni M., Quartarone E., Imbriani M., Visai L. In vitro study of multiwall carbon nanotubes (MWCNTs) with adsorbed mitoxantrone (MTO) as a drug delivery system to treat breast cancer // *RSC Advances*. – 2014. - V. 4, №36. - P. 18683-18693. DOI: 10.1039/C4RA02366H.
170. Бабков Л.М., Пучковская Г.А., Макаренко С.П., Гаврилко Т.А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев: Наукова думка, 1989, 160 с.

171. Игнатов И.И., Мосин О.В. Структурные модели воды, описывающие циклические нанокластеры // Нано-и микросистемная техника. - 2014. - № 3. - С. 47-56.
172. Наберухин Ю.И. Загадки воды // Соросовский образовательный журнал. - 1996. - №5. - С. 41-48.
173. Stehlik S., Glatzel T., Pichot V., Pawlak R., Meyer E., Spitzer D., Rezek B. Water interaction with hydrogenated and oxidized detonation nanodiamonds — Microscopic and spectroscopic analyses // Diamond and Related Materials. – 2016. - V. 63. - P. 97-102. DOI: 10.1016/j.diamond.2015.08.016.
174. Petit T., Puskar L., Dolenko T., Choudhury S., Ritter E., Burikov S., Laptinskiy K., Brzustowski Q., Schade U., Yuzawa H., Nagasaka M., Kosugi N., Kurzyp M., Venerosy A., Girard H., Arnault J.C., Osawa E., Nunn N., Shenderova O., Aziz E.F. Unusual Water Hydrogen Bond Network around Hydrogenated Nanodiamonds // J. Phys. Chem. C. – 2017. V. 121, №9. - P. 5185–5194. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b00721.
175. Pina-Salazar E.Z., Urita K., Hayashi T., Futamura R., Vallejos- Burgos F., Wloch J., Kowalczyk P., Wisniewski M., Sakai T., Moriguchi I., Terzyk A.P., Osawa E., Kaneko K. Water Adsorption Property of Hierarchically Nanoporous Detonation Nanodiamonds // Langmuir. – 2017. - V. 33, №42. - P. 11180-11188. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b02046.
176. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Adamantane-1,3,5,7-tetrol, CID=820093 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adamantane-1\\_3\\_5\\_7-tetrol](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adamantane-1_3_5_7-tetrol).
177. Sollott G.P., Gilbert E.E. A facile route to 1,3,5,7-tetraaminoadamantane. Synthesis of 1,3,5,7-tetranitroadamantane // J. Org. Chem. – 1980. - V. 45, №26. – P. 5405-5408. DOI: 10.1021/jo01314a051.

**Монография по теме диссертации**

178. Бокарев А.Н. Межмолекулярное взаимодействие алмазоподобных наночастиц с лекарственными препаратами и биомолекулами: монография / А.Н. Бокарев, И.Л. Пластун. Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2020. - 151 с.

**Публикации по теме диссертации в изданиях из перечня ВАК РФ и изданиях, входящих в базу цитирования Scopus**

179. Plastun I.L., Bokarev A.N. Calculation of polarizability tensor for different types of single-wall carbon nanotubes // IEEEExplore. Actual Problems of Electron Devices Engineering (APEDE), 2014 International Conference. – 2014. – P. 45-47. DOI: 10.1109 /APEDE.2014.6958711.
180. Plastun I.L., Zimnyakov D.A., Bokarev A.N., Yuvchenko S.A. Nonlinear optical properties of open-ended armchair single-wall carbon nanotubes (SW-CNT) // IEEEExplore. International Conference Laser Optics, St. Petersburg, 2014. DOI:10.1109/LO.2014.6886381.
181. Bokarev A.N., Plastun I.L. Numerical analysis of open-ended single-wall carbon nanotubes optical properties // Proceedings of SPIE. - 2015. - V. 9448. - P. 944823. DOI: 10.1117/12.2179620.
182. Bokarev A.N., Plastun I.L. Extrapolation method to calculate the total polarizability of long-chain compounds on the example of single-wall carbon nanotubes // Proceedings of SPIE. - 2016. - V. 9917. - P. 991734. DOI: 10.1117/12.2229742.
183. Бокарев А.Н., Пластун И.Л., Агандеева К.Е. Влияние водородной связи на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса алмазоподобных наночастиц и азотистых оснований ДНК // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. - 2016. - Т. 16, №4. - С. 218–227.
184. Laptinskiy K.A., Vervalde E.N., Bokarev A.N., Burikov S.A., Torelli M.D., Shenderova O.A., Plastun I.L., Dolenko T.A. Adsorption of DNA Nitrogenous Bases on Nanodiamond Particles: Theory and Experiment // Journal of Physical Chemistry C. – 2018. - V. 122, №20. - P. 11066–11075. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12618.

185. Bokarev A.N., Plastun I.L. Possibility of drug delivery due to hydrogen bonds formation in nanodiamonds and doxorubicin: Molecular modeling // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2018. - V. 9, №3. - P. 370–377. DOI: 10.17586/2220-8054-2018-9-3-370-377.
186. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Межмолекулярное взаимодействие в двухкомпонентных смесях наноалмазов и доксорубина // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика*. - 2018. - Т. 18, №. 3. - С. 177-188.
187. Plastun I.L., Bokarev A.N. Biomedical application of modified nanodiamonds: targeted drug delivery and enhancement of therapeutic effect due to supramolecular mechanisms // *IEEEExplore. Proceedings of the International Conference on Advanced Optoelectronics and Lasers, CAOL, 2019*. – 2019. - P. 93-98, 9019471. DOI: 10.1109/CAOL46282.2019.9019471.
188. Plastun I.L., Bokarev A.N., Zakharov A.A., Naumov A.A. Supramolecular interaction of modified nanodiamonds, biomolecules and drugs: molecular modeling // *Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures*. – 2020. - V. 28, №3. - P. 183-190. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1686618.
189. Laptinskiy K.A., Bokarev A.N., Dolenko S.A., Plastun I.L., Sarmanova O.E., Shenderova O.A., Dolenko T.A. The energy of hydrogen bonds in aqueous suspensions of nanodiamonds with different surface functionalization // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2019. - V. 50, №3. - P. 387-395. DOI: 10.1002/jrs.5524.

#### **Публикации по теме диссертации в других изданиях**

190. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Численный анализ оптических параметров открытых одностенных углеродных нанотрубок // *Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2014: материалы Международного симпозиума Saratov Fall Meeting 2014 «Оптика и биофотоника» – Саратов: Новый ветер*. - 2014. – С. 118-123.
191. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Исследование оптических параметров одностенных углеродных нанотрубок // *«Наноэлектроника, нанофотоника и*

- нелинейная физика»: тез. докл. IX Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2014. – С. 23-24.
192. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Численное исследование параметров одностенных углеродных нанотрубок // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-27: сб. трудов XXVII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. Секция 3 – Тамбов: Тамбовск. гос. техн. ун-т. - 2014. – С. 110-113.
193. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Поляризационные параметры наноструктур: новые подходы к вычислениям // Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения: материалы II Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. – Саратов: Изд. СГТУ. - 2015. – С. 11-15.
194. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Поляризационные параметры ансамблей одностенных углеродных нанотрубок: новые подходы к вычислениям // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting – Саратов: Новый ветер. - 2015. – С. 91-95.
195. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Методика экстраполяции полной поляризуемости длинноцепочечных молекулярных структур на примере одностенных углеродных нанотрубок различной конфигурации // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2015: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2015– Саратов: Новый ветер. - 2015. – С. 96-100.
196. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Расчёт тензора поляризуемости одностенных углеродных нанотрубок различной длины и диаметра // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-28: сб. трудов XXVIII Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.7.– Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т, 2015; Ярославль: Ярослав. гос. техн. ун-т; Рязань: Рязанск. гос. радиотехн. ун-т. - 2015. – С. 62-64.
197. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Кошельков В.В. Образование водородных связей в молекулярном комплексе адамантантетракарбоновой

- кислоты и азотистых оснований ДНК // Проблемы оптической физики и биофотоники. Материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2016 – Саратов: Новый ветер. - 2016. - С. 102-106.
198. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Зенкин Н.С. Исследование межмолекулярного взаимодействия адамантана с азотистыми основаниями ДНК // Тезисы докладов, представленных на XVIII Симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул 20–24 июня 2016 года Ярославль. - Москва: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова. - 2016. - С. 10-12.
199. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Образование водородной связи и её влияние на ИК-спектры и структуру молекулярного комплекса аденин-тимин-адамантан // XXV Съезд по спектроскопии: Сборник тезисов. Троицк, Москва. 3 – 7 октября 2016 г. – Москва: МПГУ. - 2016. – С. 165-166.
200. Бокарев А.Н., Пластун И.Л., Зенкин Н.С. Взаимодействие наноалмазов с азотистыми основаниями ДНК: оптические свойства и структура соединений // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: материалы Всерос. научной школы-семинара– Саратов: Изд-во «Саратовский источник». - 2016. – С. 89-92.
201. Агандеева К.Е., Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Зенкин Н.С. Математическое моделирование ИК-спектров молекулярных соединений наноалмазов и азотистых оснований ДНК // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-29: сб. трудов XXIX Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т.8. – Саратов: Саратов. гос. техн. ун-т; Санкт-Петербург: СПбГТИ(ТУ), СПбПУ, СПИИРАН; Самара: Самарск. гос. техн. ун-т. - 2016. – С. 134-137.
202. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Молекулярное моделирование и анализ оптических характеристик углеродных наночастиц и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов X

- Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. Саратов: Интерконтакт. - 2016. – С. 139-140.
203. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Использование наноалмазов для адресной доставки высокотоксичных лекарственных средств: молекулярное моделирование // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Материалы четвертой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2017. - С. 56-59.
204. Пластун И.Л., Бокарев А.Н., Агандеева К.Е., Сивожелезов М.С. Моделирование межмолекулярного взаимодействия алмазоподобных наночастиц, доксорубина и азотистых оснований ДНК // Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XI Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. - Саратов: Интерконтакт. - 2017. - С. 199-201.
205. Plastun I.L., Bokarev A.N., Agandeeva K.E., Sivozhelezov M.S. Molecular modeling of targeted drug delivery by diamond-like nanoparticles // Book of Abstracts 13th International conference Advanced Carbon Nanostructures (ACNS'2017). — St. Petersburg, Russia. - 2017. - P. 125.
206. Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Возможности повышения терапевтической активности лекарственных препаратов за счет супрамолекулярного взаимодействия с модифицированными наноалмазами // Квантово-химические расчёты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодежная школа-конференция. Сборник научных статей. –Иваново: Иван. гос. ун-т. - 2018. - С.170-173.
207. Пластун И.Л., Бокарев А.Н. Повышение терапевтической активности лекарственных средств за счёт наноалмазов: молекулярное моделирование /Математика и математическое моделирование. Сборник материалов XII Всероссийской молодежной научно-инновационной школы. –Саров: Интерконтакт. - 2018. - С.241-243.

208. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Моделирование взаимодействия биомолекул и функционализированных наноалмазов с водными кластерами /Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами. Сборник статей пятой Всероссийской научной школы-семинара – Саратов: Саратовский источник. - 2018. - С. 74-77.
209. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Расчёт поляризуемости фуллеренов методами молекулярного моделирования // Вестник СГТУ. – 2020. - №4(87). - С. 5-15.

#### **Свидетельства на программные продукты**

210. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Программа графической визуализации результатов численного моделирования на основе методов квантовой механики // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616290 от 5.06.2015.
211. Бокарев А.Н., Пластун И.Л. Программа экстраполяции элементов тензора поляризуемости углеродных нанотрубок // Свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616102 от 29.05.2015.